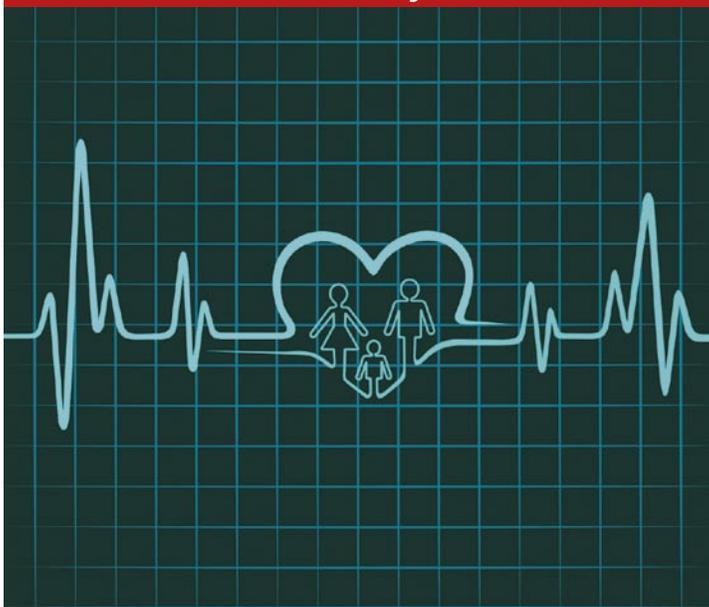


# Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 2 2014

**Симпозиум**



**КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ**

- Профилактика атеросклероза и инсульта
- Психофармакотерапия в кардиологии
- Терапия варфарином
- Профилактика артериальной гипертензии
- Нарушения калий-магниевого гомеостаза

**Коллоквиум**



**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ**

- Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*
- Применение альгинатов
- Белково-энергетическая недостаточность
- Пробиотики и пробиотические продукты
- Агонист опиатных рецепторов тримебутин
- Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике

**Страничка педиатра**

- Кожные проявления патологии органов пищеварения
- Иммунобиокоррекция в лечении персистирующих герпесвирусных инфекций у детей

**Актуальная тема**

- Инновационные формы антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух

**Клинические исследования**

- Различные схемы лечения хронического гепатита С
- Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

**Подписные индексы по каталогам:**

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

# ТЕРАФЛЕКС®

## ПРОДЛИТЕ МОЛОДОСТЬ СУСТАВОВ



**Терафлекс® – уникальный комбинированный хондропротектор, который имеет форму Адванс для лечения боли при обострении и капсулы Терафлекс® для базисной терапии остеоартроза<sup>1,2</sup>**

Рег. уд. № ЛС-002678 от 13.08.2010. П. № 015287/01 от 05.06.2009



ТЕРАПИЯ БОЛИ  
И ОБОСТРЕНИЙ

ОСНОВНОЕ КУРСОВОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®

Состав: В одной капсуле содержится: глюкозамин гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг. Показания к применению: Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I – III стадии, остеохондроз. Противопоказания: Гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. С осторожностью: сахарный диабет, склонность к кровотечениям, бронхальная астма. Побочное действие: Терафлекс хорошо переносится пациентами. Возможны нарушения функции со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег. Уд. П. № 015287/01. Производитель: Сигмел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ТерафлексАдванс®. Состав: В одной капсуле содержится: глюкозамин сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг.

Показания к применению: Остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающиеся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе; эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); «аспириновая» астма; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы; желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния; беременность, период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: пожилой возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цирроз печени с портальной гипертензией, печеночная и/или почечная недостаточность, нефротический синдром, гипербилирубинемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрит, энтерит, колит, заболевания крови неясной этиологии (лейкопения и анемия), бронхальная астма, сахарный диабет. При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает. Побочное действие: При использовании препарата ТерафлексАдванс: возможны тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции, эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Подробная информация о побочных действиях в полной инструкции по применению. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег. Уд. ЛС-002678. Производитель: Сигмел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Терафлекс® Адванс
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.,  
Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02  
www.bayerhealthcare.ru



150 Years  
Science For A Better Life®  
\*150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

Реклама

# Medical Journal Лечащий Врач

№2 февраль 2014

## РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, [proektlv@osp.ru](mailto: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](mailto: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

© 2014 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. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 72

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.



## ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

## ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

## КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



## Уважаемые коллеги!

В последнее время большое внимание уделяется психотерапии. Особенно если речь идет о сердечно-сосудистой патологии и заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Вашему вниманию мы предлагаем статью проф. Г.И. Нечаевой и соавторов (г. Омск) «Современные возможности психотерапии для коррекции тревожных состояний у пациентов с кардиоваскулярной патологией». По статистике, каждый четвертый пациент с кардиоваскулярной патологией нуждается в коррекции тревожных расстройств, а процент пациентов, перенесших острый коронарный синдром, достигает 70. Какие препараты используются для коррекции тревожных состояний, каким требованиям они должны отвечать, вы сможете узнать, прочитав статью Галины Ивановны Нечаевой.

Недавно состоялась очень интересная пресс-конференция по поводу новых требований ВАК и Министерства образования к работе диссертационных советов. Спикерами выступили: глава ВАК Владимир Михайлович Филиппов и заместитель министра образования и науки РФ Людмила Михайловна Огородова. В своих выступлениях спикеры подчеркнули, что диссертационные советы будут оптимизированы с точки зрения их количества и качественного состава, а также научных направлений, по которым будет происходить защита. Так, например, в 2012 году в РФ было зарегистрировано 3327 диссертационных советов. В настоящее время приостановлена работа 602 из них. Не исключено создание новых объединенных диссертационных советов. К членам диссертационных советов предъявлены требования, которые находятся в стадии обсуждения.

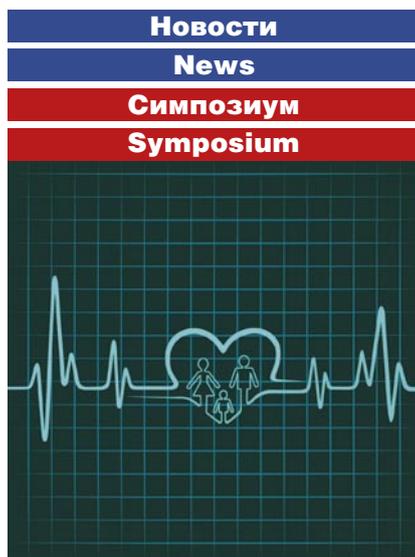
*С уважением,  
главный редактор и руководитель проекта «Лечащий Врач»  
Ирина Брониславовна Ахметова*

# Лечащий Врач

Medical Journal

Февраль 2014, № 2

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



Новости

News

Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты ..... 6

Achievements, developments, facts ..... 6

Витаминно-минеральный комплекс для профилактики атеросклероза и инсульта/ В. М. Студеникин. .... 8

Disease-specific vitamin/mineral complex for atherosclerosis and stroke prevention/ V. M. Studenikin ..... 8

Современные возможности психофармакотерапии для коррекции тревожных состояний у пациентов с сердечно-сосудистой патологией/ Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина, Н. И. Фисун, А. И. Кирх. .... 12

Modern possibilities for psychotherapeutic and drug treatment for anxiety disorders correction for patients with cardiovascular pathology/ G. I. Nechaeva, O. V. Drokina, N. I. Fisun, A. I. Kirkh ..... 12

Низкий уровень активированного тромбина ингибитора фибринолиза увеличивает риск кровотечений в период длительной терапии варфарином/ Н. М. Воробьева, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, З. Б. Хасанова, А. Ю. Постнов, А. И. Кириенко, Е. П. Панченко ..... 15

Low thrombin activatable fibrinolysis inhibitor level increases the risk of bleedings during long-term warfarin therapy/ N. M. Vorobyeva, A. B. Dobrovolsky, E. V. Titaeva, Z. B. Khasanova, A. Yu. Postnov, A. I. Kirienko, E. P. Panchenko. .... 15

Ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики у пациентов с артериальной гипертензией/ А. В. Мелехов, Е. Е. Рязанцева ..... 21

Acetylsalicylic acid for primary prophylaxis for patients with arterial hypertension/ A. V. Melekhov, E. E. Ryazantseva. .... 21

Нарушения калий-магниевого гомеостаза в клинической практике: коррекция сбалансированным раствором калия и магния аспарагината/ Н. И. Гапонова, В. Р. Абдрахманов, В. А. Кадышев, А. Ю. Соколов ..... 27

Disturbances of magnesium and potassium homeostasis in clinical practice: correction with balanced solution magnesium and potassium salt/ N. I. Gaponova, V. R. Abdrakhmanov, V. A. Kadyshev, A. Yu. Sokolov ..... 27

Под стекло ..... 32

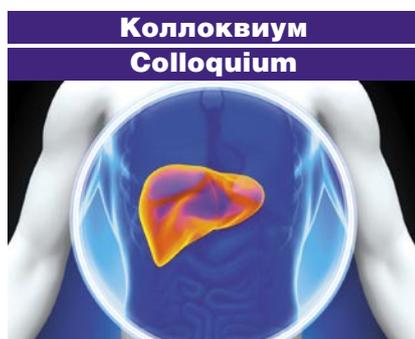
Under the glass ..... 32

Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов/ И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев. ... 34

Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: from clinical value to molecular mechanisms/ I. V. Maev, Yu. A. Kucheryavyy, D. N. Andreev ..... 34

Клиническая эффективность применения альгинатов как средства оптимизации терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, О. И. Ефимов. .... 42

Clinical efficiency of alginate administration to improve the therapy of gastroesophageal reflux disease/ V. B. Grinevich, Ye. I. Sas, O. I. Efimov. .... 42



Коллоквиум

Colloquium

	<b>Нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани/ Е. А. Лялюкова . . . . .</b>	<b>47</b>
	<b>Disturbances of intestinal digestion and absorption in development of protein-calorie deficiency in patients with conjunctive tissue dysplasia/</b>	
	<b>E. A. Lyalukova . . . . .</b>	<b>47</b>
	<b>Пробиотики и пробиотические продукты — дань моде или доказанная эффективность?/ Д. В. Усенко, С. В. Николаева . . . . .</b>	<b>52</b>
	<b>Probiotics and pro-biotic products — a tribute to fashion or the proved efficiency?/</b>	
	<b>D. V. Usenko, S. V. Nikolaeva . . . . .</b>	<b>52</b>
	<b>Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди/ Э. П. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, А. В. Каграманова . . . . .</b>	<b>56</b>
	<b>Opioid receptors agonist Trimebutine in treatment of functional gallbladder and Oddy's sphincter disorders/ E. P. Yakovenko, N. A. Agafonova, A. V. Yakovenko, A. V. Kagramanova, A. N. Ivanov . . . . .</b>	<b>56</b>
	<b>Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике/ Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, К. А. Краснов, Е. Н. Баранова. . . . .</b>	<b>61</b>
	<b>Bacterial Overgrowth Syndrome resulting from long-lasting taking of proton-pump inhibitors/ E. Yu. Plotnikova, M. V. Krasnova, K. A. Krasnov, E. N. Baranova . . . . .</b>	<b>61</b>
<b>Страничка педиатра</b>	<b>Кожные проявления патологии органов пищеварения/</b>	
<b>Pediatrician's page</b>	<b>Н. Г. Короткий, Н. М. Наринская, С. В. Бельмер . . . . .</b>	<b>66</b>
	<b>Skin manifestations of alimentary organ pathology/ N. G. Korotki, N. M. Narinskaya, S. V. Belmer . . . . .</b>	<b>66</b>
	<b>Иммунобиокоррекция в лечении персистирующих герпесвирусных инфекций у детей с гастродуоденальной патологией/ Ф. Н. Рябчук, В. А. Александрова, Э. И. Пирогова. . . . .</b>	<b>72</b>
	<b>Immunobiological corection in treatment of children with gastroduodenal pathology along with persistent herpes viral infections/ F. N. Ryabchuk, V. A. Aleksandrova, Z. I. Pirogova. . . . .</b>	<b>72</b>
<b>Актуальная тема</b>	<b>Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух/ В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Е. А. Шевчик, М. Г. Дедова . . . . .</b>	<b>76</b>
<b>Topical theme</b>	<b>The use of innovative forms of antibiotics in treatment of inflammatory diseases of the paranasal sinuses/ V. M. Svystushkin, G. N. Nykiforova . . . . .</b>	<b>76</b>
<b>Клинические исследования</b>	<b>Опыт использования различных схем лечения хронического гепатита С/ В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, В. А. Неронов, Е. Е. Шелемов, Г. Г. Евстигнеева . . . . .</b>	<b>81</b>
<b>Clinical trials</b>	<b>Experience of application of different schema of chronic hepatitis type C treatment/ V. A. Maksimov, A. L. Chernyshev, V. A. Neronov, E. E. Shelemov, G. G. Evstigneeva . . . . .</b>	<b>81</b>
	<b>Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке/ Т. Н. Ёлкина, Н. И. Пирожкова, О. А. Грибанова, М. Г. Лиханова . . . . .</b>	<b>86</b>
	<b>Combined therapy of acute respiratory infections of pre-school children on the pediatric section/ T. N. Elkina, N. I. Pirozhkova, O. A. Gribanova, M. G. Lihanova . . . . .</b>	<b>86</b>
<b>Alma mater</b>	<b>Последипломное образование. . . . .</b>	<b>91</b>
	<b>Postgraduate education. . . . .</b>	<b>91</b>
	<b>Предметный указатель за 2013. . . . .</b>	<b>92</b>
	<b>Subject heading 2013. . . . .</b>	<b>92</b>

## Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов / A. A. Baranov**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФГПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико / N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин / A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев / V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФГПО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов / I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь / I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина / N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин / V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко / G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова / T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФГПОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова / L. S. Namazova-Baranova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФГПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов / E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева / G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова / V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская / V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг / G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина / G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова / V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник / V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков / G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин / V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин / A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук / N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

## Состав редакционной коллегии / Editorial team:

- М. Б. Анциферов / M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева / N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов / Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер / S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров / Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова / N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина / G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова / Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе / N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова / T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин / S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина / G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин / S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова / E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова / E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин / Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан / M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук / E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе / D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев / S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина / Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин / Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян / A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогада / S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик / G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина / V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова / E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников / A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников / A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов / V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский / Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб / T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова / G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина / L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова / N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова / E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова / N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров / M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило / V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов / A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник / L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербakov / P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина / L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев / P. A. Scheplev** (Москва)

# Не забудь выписать любимый журнал

## Medical Journal Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

### Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте  
журнала [www.lvrach.ru/subscribe/](http://www.lvrach.ru/subscribe/)

### PDF-версия

- Оформи подписку на сайте  
журнала [www.lvrach.ru/subscribe/](http://www.lvrach.ru/subscribe/)

### Мобильная версия



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 02

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 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

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

Форма № ПД-4

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 02

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 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 \_\_\_\_\_

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.  
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.  
Цены действительны до 30 ноября 2014 г.

16+

Реклама

## К. Добрынин: «Права инвалидов должны обеспечиваться как в специальных учреждениях, так и за их пределами»

Заместитель председатель Комитета СФ по конституционному законодательству, правовым и судебным вопросам, развитию гражданского общества Константин Добрынин предлагает разработать пакет проектов федеральных законов, направленных на расширение возможностей реализации прав и свобод лиц, находящихся под опекой и попечительством.

«Для реализации прав человека, указанных в Конвенции ООН о правах инвалидов, в особенности граждан, имеющих ментальные расстройства, государство должно обеспечить их защиту в специальных стационарных учреждениях и за их пределами», — отметил сенатор.

Константин Добрынин обратил внимание на необходимость защиты и обеспечения прав граждан, проживающих в семье, а также создание в привычном окружении человека с инвалидностью разнообразных систем сопровождения и поддержки. «Для этого необходимо, чтобы опекун гражданина, признанного недееспособным, являлся лицом, не зависимым от стационарного социального или медицинского учреждения, и представлял лишь интересы своего подопечного, но не интересы какой-либо структуры».

Константин Добрынин сообщил, что эти предложения могут в ближайшее время быть рассмотрены на совещании в Правительстве РФ, которое проведет заместитель Председателя Правительства РФ Ольга Голодец.

## Меню для холодов

Ежегодное испытание холодами для среднестатистического жителя России — ситуация привычная, однако переносят люди этот период по-разному. По статистике, сонливость и упадок сил в это время года становятся спутниками по меньшей мере 30% россиян и только 34% особого дискомфорта не испытывают.

Действительно, режим работы организма человека в теплое и холодное времена года существенно отличается. Организм жителей средней полосы вынужден перед каждым сезоном перестраиваться, что, конечно, не проходит бесследно — он испытывает стресс и поэтому именно в это время нуждается в бережном и внимательном отношении.

Особенно важным в этой связи становится режим и качество питания. Каждый десятый человек, живущий в нашей стране, жалуется на нарушения рациона в холодное время года, а диетологи утверждают, что люди начинают потреблять на 6–7% больше пищи, чем в теплый период года.

Распространено мнение, что увеличение калорийности рациона нормально для зимнего периода — так организм получает энергию для борьбы с холодом и простудными заболеваниями. Однако такой рацион вкупе с характерной для этого времени одновременной нехваткой двигательной активности может весьма неблагоприятно сказываться на состоянии здоровья, в частности на работе печени. Ситуация усугубляется в период длительных новогодних праздников, когда ко всему вышеперечисленному присоединяется употребление алкоголя, причем часто в весьма значительных дозах.

В результате такого образа жизни существенно увеличивается риск нарушений метаболизма и особенно развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Эта болезнь уже на ранних стадиях снижает устойчивость организма к физическим, климатическим и интеллектуальным нагрузкам, приводит к росту онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшает качество жизни в целом, а в дальнейшем НАЖБП может стать причиной фиброза печени и сахарного диабета.

Чтобы не доводить свой организм до таких печальных последствий, необходимо особым образом скорректировать питание в период холодов. Прежде всего, рацион должен быть сбалансированным по калорийности. Жирное мясо лучше заменять постным (курятиной, индейкой, телятиной, говядиной), причем для улучшения пищева-

рения необходимо сочетать его с традиционными русскими приправами — горчицей, хреном, чесноком. А мясные продукты с высоким содержанием жира и углеводов (например, сосиски, колбасу) лучше вообще исключить из своего меню.

Овощи лучше выбирать сезонные — в них содержится больше витаминов, минералов и микроэлементов. В холодное время года это тыква, капуста, морковь, свекла, репа, редька и топинамбур. Из этих овощей прекрасно получаются легкие салаты, которые вместо жирного майонеза лучше заправлять натуральным йогуртом, растительным нерафинированным маслом с лимонным соком или винным уксусом, нежирной сметаной, брынзой.

Если очень хочется побаловать себя сладким, то лучше отдать предпочтение фруктам и сухофруктам: бананам, инжиру, кураге, финикам, изюму, черносливу, свежим фруктовым десертам. Все эти продукты очень полезны для печени и иммунитета: содержащиеся в них витамины и микроэлементы поддерживают активный обмен веществ в организме.

В холодное время года также рекомендуется употреблять больше жидкости, поскольку искусственные источники отопления сильно сушат кожу, провоцируя ее преждевременное старение. Лучше пить чистую или минеральную воду, чай, компоты и морсы.

И конечно, стоит помнить о физической активности. Если нет времени или желания полноценно заниматься спортом, прогулка на свежем воздухе будет отличной альтернативой. Она поможет побороть усталость и плохое настроение, позволит сжечь лишние калории, а также восстановит в печени нормальное кровообращение, которое страдает при сидячем образе жизни.

Череда холодных месяцев не станет проблемой для организма, если приобрести полезные гастрономические привычки, ведь правильное питание вносит существенный вклад в состояние здоровья, несколько раз превышая влияние лекарственных препаратов.

## Протоколы в деятельности реаниматологов: как привести к современным стандартам сложившуюся практику?

В практику детской реаниматологии необходимо вводить протоколы, регламентирующие различные манипуляции, вопросы лечения и ухода. Наличие подобного системного подхода позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи, уровень безопасности пациента и юридическую защищенность медицинского персонала — к такому выводу пришли эксперты в рамках конференции «Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста»

Ежегодно в педиатрические отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в СЗФО поступает около 7000 детей: это дети с тяжелой хирургической, соматической и инфекционной патологией, онкологическими заболеваниями и другие пациенты в критическом состоянии. Текущую ситуацию в сфере детской реаниматологии оценили ведущие реаниматологи СЗФО в рамках научно-практической конференции «Совет главных специалистов Северо-Запада РФ. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста», которая прошла в Санкт-Петербурге 23–24 января. Как отметил председатель конференции Ю. Александрович, профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, реаниматология в стране находится под пристальным вниманием Минздрава. Приказ Минздрава России № 655 от 23 сентября 2013 г. обязал врачебное сообщество разработать стандартизированные формы отчетности для всех федеральных округов. Ю. Александрович обратил внимание аудитории на то, что анализ текущей ситуации в клинике, регионе и стране, повышение квалификации сотрудников невозможны без создания комплексной системы документов. Система должна включать электронные истории болезни пациентов, учет и анализ осложнений и протоколы ведения детей в критическом состоянии.

# БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики  
венозной тромбоземболии\*

- **Оптимальный фармакологический профиль\*\***
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений\*\***
- **Удобство применения в клинической практике\***



\*\* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

\* **Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:** Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и переходными факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет. Способ применения и дозы: **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиной; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки или церебральная неоплазия); детский возраст. **С осторожностью:** печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Более подробная информация содержится в инструкции по применению. Условия хранения. При температуре не выше 30°C. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012. Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012.

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, 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>  
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.  
Zibor.mod. утвержден в печать 21.11.2013

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

# Витаминно-минеральный комплекс для профилактики атеросклероза и инсульта

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ

ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва

**Резюме.** На примере современного витаминно-минерального комплекса в статье рассматриваются возможности профилактики сердечно-сосудистой патологии и острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов > 14 лет. Описаны терапевтические свойства основных компонентов витаминно-минерального комплекса для профилактики атеросклероза и инсульта.

**Ключевые слова:** болезнь-специфичные препараты, витамин, минеральные вещества, каротиноиды, L-карнитин, коэнзим Q<sub>10</sub>, сердечно-сосудистая патология, атеросклероз, инсульт, нейродетология, чеснок, льняное масло.

**Abstract.** The possibilities of preventive care for cardiovascular disease and acute cerebral blood flow dist in patients aged > 14 years are exemplified by contemporary vitamin/mineral complex. Therapeutic properties of main ingredients in vitamin/mineral complex for atherosclerosis and stroke prevention are described.

**Keywords:** disease-specific medicine, vitamins, minerals, carotenoids, L-carnitine, coenzyme Q<sub>10</sub>, cardiovascular disease, atherosclerosis, stroke, neurodietology, garlic, flaxseed oil.

**В**заимосвязь между сердечно-сосудистой и церебральной патологией особенно очевидна на примере острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) — инсульт, транзиторные ишемические атаки, основными предрасполагающими факторами к которым у совершеннолетних индивидов являются атеросклероз и артериальная гипертензия [1]. Следует помнить не только о том, что существует множество других этиологических причин ОНМК (в частности, сахарный диабет, артериовенозные мальформации, системные и аутоиммунные заболевания, васкулиты, гематологические заболевания и протромботические нарушения, пороки сердца и аномалии развития церебральных сосудов, врожденные и приобретенные метаболические заболевания и др.), но и о возможности развития инсультов/транзиторных ишемических атак у детей и подростков [1, 2].

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что диетологические подходы не только широко применяются в профилактике острых нарушений мозгового кровообращения, но и обладают эффективностью, что доказано с позиций доказательной медицины. В частности, использование витаминно-минеральных комплексов является одним из инструментов нейродетологии [3, 4].

В этой связи внимания заслуживает английский витаминно-минеральный комплекс Кардиоэйс (Cardioace), в составе которого представлены водо- и жирорастворимые витамины (аскорбиновая кислота, тиамин, ниацин, пиридоксин, цианокобаламин, фолиевая кислота, токоферол, холекальциферол), макро- и микроэлементы (Mg, Fe, Zn, Mn, Cr, Se, Cu), а также биологически активные вещества (коэнзим Q<sub>10</sub>, каротиноиды, L-карнитин, лецитин) и экстракты съедобных лекарственных растений (чеснока и семян льна).

## Витамины

### Аскорбиновая кислота

Этот водорастворимый витамин является органическим соединением, родственном глюкозе. В организме вита-

мин С выполняет функции антиоксиданта, восстановителя и кофермента некоторых метаболических процессов.

Аскорбиновая кислота обладает общеукрепляющим и иммуностимулирующим эффектами (стимулирует синтез эндогенного интерферона), нормализует окислительно-восстановительные процессы в организме. Витамин С принимает участие в образовании коллагена, серотонина (из триптофана), катехоламинов, а также в синтезе кортикостероидов; аскорбиновая кислота восстанавливает коэнзим Q<sub>10</sub> и витамин Е (см. ниже).

Витамин С участвует в регуляции углеводного обмена, свертываемости крови и регенерации тканей, уменьшает проницаемость сосудов, снижает потребность в витаминах B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, A, E, фолиевой и пантотеновой кислотах. Аскорбиновая кислота тормозит высвобождение гистамина и ускоряет его деградацию, угнетает образование простагландинов и других медиаторов воспаления и аллергических реакций [5].

### Витамин B<sub>1</sub>

Водорастворимый витамин, выполняющий важную роль в процессах метаболизма углеводов и жиров. Тиамин необходим для нормального протекания процессов роста и развития и помогает поддерживать надлежащую работу сердца, нервной и пищеварительной систем.

Системный дефицит тиамина — причина развития ряда тяжелых расстройств, ведущее место в которых занимают поражения нервной системы (нейропатии, нарушения интеллекта, парезы и/или параличи и т. д.) [5].

### Витамин B<sub>6</sub>

Водорастворимый витамин, используемый в качестве стимулятора обмена веществ. Пиридоксин является коферментом белков, участвующих в переработке аминокислот и регуляции белковой утилизации; принимает участие в продукции эритроцитов и гемоглобина, в также обеспечивает равномерное снабжение клеток глюкозой и ее усвоение нейронами, оказывает гипохолестеринемический и липотропный эффекты; витамин B<sub>6</sub> необходим для белкового обмена и трансминирования аминокислот.

Витамин B<sub>6</sub> улучшает метаболизм в тканях мозга, повышает работоспособность мозга, способствует улучшению памяти

и настроения. Его дефицит сопровождается нарушениями обмена глутамина, что может сопровождаться судорогами [5].

## **Витамин B<sub>12</sub>**

Водорастворимый витамин, имеющий самую сложную из всех витаминов структуру (основой последней является корриновое кольцо). Дефицит цианокобаламина — причина пернициозной мегалобластной анемии; при недостаточности витамина B<sub>12</sub> (на фоне анемии и без нее) могут возникать такие неврологические расстройства, как демиелинизация и необратимая гибель нейронов, сопровождающиеся онемением и/или покалыванием в конечностях, а также атаксией. Есть указания на то, что дефицит витамина B<sub>12</sub> оказывает влияние на появление депрессии [5].

## **Фолиевая кислота**

Водорастворимый витамин, практически не синтезируемый в человеческом организме, но необходимый для роста и развития кровеносной и иммунной систем, а также для процессов репликации ДНК.

Дефицит фолиевой кислоты может вызывать мегалобластную анемию (клетки-предшественники эритроцитов, образующиеся в костном мозге, увеличиваются до мегалобластов).

Основной функцией фолиевой кислоты является перенос одноуглеродных групп (например, метильных и формильных) от одних органических соединений к другим [5].

Нелишне отметить, что витаминотерапия пиридоксином, цианокобаламином и фолиевой кислотой сравнительно давно применяются (в комплексе) в качестве превентивного лечения при инсультах (для снижения содержания в крови гомоцистеина).

## **Ниацин**

Водорастворимый витамин, принимающий участие во многих окислительных реакциях живых клеток. Ниацин обладает гиполипидемическим эффектом; он нормализует концентрацию липопротеинов в крови, снижает концентрацию общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, уменьшает индекс холестерина/фосфолипиды, повышает содержание липопротеинов высокой плотности, расширяет мелкие кровеносные сосуды (в том числе церебральные), улучшает микроциркуляцию; оказывает слабое антикоагулянтное действие, повышая фибринолитическую активность крови, обладает дезинтоксикационными свойствами.

Недостаточность ниацина может приводить к деменции (примером является пеллагра). Ниацин применяется неврологами не только при ишемических нарушениях мозгового кровообращения, но и при микроангиопатии, диабетической полинейропатии, длительном стрессе и в других клинических ситуациях [5].

## **Витамин E**

Жирорастворимый витамин (токоферол). Обладает выраженными антиоксидантными свойствами (главный пищевой антиоксидант), улучшает трофику клеток и укрепляет стенки кровеносных сосудов, предотвращает образование тромбов и способствует их рассасыванию.

Дефицит токоферола может приводить к таким неврологическим нарушениям, как арефлексия, дисфункция задних рогов спинного мозга, нарушения походки, мышечная гипотония, парез глазодвигательных мышц и др. [5].

## **Витамин D<sub>3</sub>**

Жирорастворимый витамин (холекальциферол). Витамин D<sub>3</sub> — эссенциальный витамин, одновременно являющийся гормоном (прогормоном) и обладающий многочисленными иммуностропными и иными функциями (включая когнитивно-модулирующие). Этот важнейший витамин необ-

ходим организму для обеспечения нормальной гемокоагуляции, регуляции артериального давления и адекватного функционирования сердечно-сосудистой системы.

Недостаточность витамина D<sub>3</sub> широко распространена во многих частях мира и не зависит от факторов расовой или половой принадлежности, а также от возраста. В свою очередь, адекватная дотация витамина D<sub>3</sub> оказывает положительное влияние на состояние неврологического здоровья и иммунные функции индивида [2, 5].

## **Минеральные вещества**

### **Магний**

Эссенциальный макроэлемент, необходимый для полноценного функционирования нервной ткани. Магний (Mg) — регулятор множества физиологических функций и биохимических процессов в организме, но наиболее важной из них представляется обеспечение передачи и скорости прохождения нервного импульса от головного мозга к периферическим нервным окончаниям и мышцам, а также антиоксидантные свойства.

Mg поддерживает структуры рибосом, нуклеиновых кислот и отдельных белков; он участвует в реакциях окислительного фосфорилирования, синтезе белков, обмене липидов и нуклеиновых кислот, а также в образовании богатых энергией фосфатов. Mg контролирует нормальное функционирование миокардиоцитов и регулирует сократительную функцию миокарда (отдельных клеток и отделов сердца — предсердий и желудочков).

До 30% мирового населения регулярно недополучает магний с пищей, что частично сопряжено с современными технологиями и минеральными удобрениями, приводящими к дефициту этого минерального вещества в почве. Избыточной элиминации магния из организма способствует потребление рафинированной пищи, а также избыток соли и сахара. К дефициту магния приводит не только недостаточное потребление этого макроэлемента с пищей, но и недостаточная изоляция, прием некоторых лекарственных средств (кортикостероиды, аминогликозиды, диуретики), а также ситуации с увеличением потребности в Mg. Дефицит Mg не позволяет противостоять действию окислительного стресса и других патологических феноменов, приводящих к существенному повреждению эндотелия и митохондрий. Потребность в Mg возрастает при увеличении физической и интеллектуальной нагрузки, при стрессе и в других ситуациях. Этот макроэлемент не вырабатывается в организме и поступает с пищей или специальными препаратами.

Основные проявления дефицита Mg включают повышение артериального давления, склонность к тромбообразованию, нарушения ритма сердца, спастические (болезненные) сокращения кишечника, пищевода, апноэ, бронхоспазм и др. Психоневрологическими проявлениями недостаточности Mg являются тремор, хореоподобные движения, атаксия, судороги скелетной мускулатуры, головные боли, тетания, цефалгия, снижение слуха и др.

Препараты Mg применяются в лечении мигрени и острых нарушений мозгового кровообращения (особенно ишемического инсульта) в качестве средств обеспечения нейропротекции [2, 5, 6].

### **Железо**

Железо (Fe) — микроэлемент, давно признанный эссенциальным нутриентом. Железо является катализатором процессов обмена кислорода и главным действующим элементом гемоглобина крови; микроэлемент входит в состав ферментов других клеток (в виде гема) [5].

**Цинк**

Цинк (Zn) — микроэлемент, обладающий свойствами адаптогена, антиоксиданта, нейропротектора и иммуномодулятора [7]. Другими положительными эффектами цинка являются антистрессорное действие, способность к стабилизации гематоэнцефалического барьера при интоксикации (антагонист тяжелых металлов в развитии нейрональной гибели) и препятствие индукции последними апоптоза, то есть является антагонистом тяжелых металлов в развитии нейрональной гибели. Кроме того, Zn является стабилизатором D<sub>1</sub>-дофаминового рецептора.

Среди симптомов цинковой недостаточности фигурируют не только нарушения поведения и поражение органа зрения (фотофобия, ночная слепота), гипогевзия, но и интенционный тремор, нистагм, дизартрия, эмоциональная лабильность, нарушение способности к концентрации внимания и т. д. [5, 7, 8].

**Марганец**

Марганец (Mn) — микроэлемент, который в очень малых дозах содержится в организмах всех живых организмов, но оказывает влияние на процессы жизнедеятельности (рост, кровообразование, функции половых желез). Mn влияет на окислительно-восстановительные процессы, обмен белков, активизирует деятельность ферментов и является необходимым элементом для естественного развития скелета. Он необходим для поддержания тонуса сердечно-сосудистой системы, способствует укреплению памяти и нервной системы, активизирует защитные функции организма. Дефицит Mn может сопровождаться параличом, судорогами, нарушениями сознания, зрения и/или слуха [5].

Включение Mn в состав витаминно-минерального комплекса Кардиоэйс имеет целью способствовать нормализации метаболизма и энергообмена.

**Хром**

Хром (Cr) — микроэлемент, задействованный в процессах метаболизма глюкозы и необходимый для энергообеспечения организма, иногда называют «фактором глюкозотолерантности». Cr эссенциален для адекватного синтеза холестерина, жиров и белков; поддерживает стабильные уровни содержания глюкозы в крови. Низкая обеспеченность Cr (пониженное содержание Cr в крови) может являться отражением коронарной недостаточности.

В стандартной (среднестатистической) диете содержание Cr обычно оказывается недостаточным, чему способствует целый ряд факторов (низкий уровень абсорбции, сравнительная немногочисленность алиментарных источников, значительная потеря в процессе кулинарной обработки продуктов, повышенное потребление с пищей сахарозы и т. д.).

Дефицит Cr может приводить не только к тревоге, утомляемости, непереносимости глюкозы и нарушениям метаболизма аминокислот, но и к повышенному риску атеросклероза. Идеальной формой микроэлемента считается пиколинат, в составе которого Cr легко проникает внутрь клеток и обеспечивает эффективное действие инсулина [5]. Cr, как один из составляющих компонентов витаминно-минерального комплекса Кардиоэйс, отвечает за транспортировку другого микроэлемента — железа (Fe обеспечивает формирование эритроцитов и гемоглобина).

**Селен**

Селен (Se) — микроэлемент, активно взаимодействующий в организме с витаминами, ферментами и биологическими мембранами, участвующий в регуляции жиров, белков и углеводов, а также в окислительно-восстановительных процессах. Se — составной компонент более 30 жизненно важных биологически активных соединений организма.

Доказано, что Se является антиоксидантом; он применяется для профилактики и лечения широкого спектра заболеваний. Малые концентрации Se подавляют гистамин, оказывают антидиастофический эффект и противоаллергическое действие, стимулируют пролиферацию тканей и улучшают функции иммунной системы. Примерно у 80% россиян отмечается дефицит Se [5].

**Биологически активные вещества****Коэнзим Q<sub>10</sub>**

Коэнзим Q<sub>10</sub> представляет собой кофермент (бензохинон), содержащий хиноидную группу (отсюда обозначение Q) и 10 изопрениловых групп; синонимом коэнзима Q<sub>10</sub> является убихинон. Коэнзим Q<sub>10</sub> необходим для нормальной жизнедеятельности живых организмов, особенно для функционирования тканей с высоким уровнем энергетического обмена. Он принимает участие в реакциях окислительного фосфорилирования, является компонентом цепи переноса электронов в митохондриях, участвует в переносе электронов с NADH-дегидрогеназного комплекса (комплекс I) и сукцинатдегидрогеназного комплекса (комплекс II) на комплекс III (способствует синтезу АТФ).

Коэнзим Q<sub>10</sub> не только является антиоксидантом, но и восстанавливает антиоксидантную активность витамина E. По своей химической природе коэнзим Q<sub>10</sub> имеет сходство с витаминами E и K, он сравнительно широко применяется в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с 1965 г. (в частности, в терапии атеросклероза и артериальной гипертензии). Он также используется в педиатрической и терапевтической практике в целях улучшения энергообмена в клетках [5].

**Каротиноиды**

Каротиноиды — группа природных жирорастворимых органических пигментов (изопреноиды), присутствующих в хлоропластах и хромопластах растений и некоторых фотосинтетических организмов. Каротиноиды являются ненасыщенными углеводородами (собственно каротины) или их окисленными производными (ксантофиллы), они химически близки важному хромофору — ретиналю.

Каротиноиды являются мощными антиоксидантами, обеспечивающими защиту от вредоносного действия свободных радикалов и окисления жирных кислот, что наиболее важно в составе описываемого витаминно-минерального комплекса [5].

**L-карнитин**

L-карнитин — триметиламмониевое (бетаиновое) производное γ-амино-β-гидроксиасляной кислоты; транспортер ацил-коэнзима A через митохондриальную мембрану. Является стимулятором энергетического обмена в человеческом организме. Это природное соединение относится к незаменимым веществам и родственно витаминам группы B. Метаболические функции L-карнитина чрезвычайно многочисленны (обеспечение и поддержание активности коэнзима A, дезинтоксикационные свойства, анаболические функции, антиоксидантный, липолитический и нейропротективный эффекты и др.).

L-карнитин применяется при цереброэндокринном синдроме, многих видах митохондриальной патологии, интенсивных физических/психоэмоциональных нагрузках; сосудистых, токсических и травматических поражениях центральной нервной системы, нарушениях β-окисления коротко- и среднецепочечных жирных кислот, органических ацидуриях (ацидемиях), аминокислотопатиях и т. д. L-карнитин обладает биологической активностью, востребованной в различных областях медици-

ны, но основная его функция — это перенос длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану в митохондрии. При этом достигается нормализация митохондриальной структуры и функций, а длинноцепочечные жирные кислоты проникают из цитоплазмы в митохондрии и происходит их β-окисление с образованием аденозин-5'-трифосфата и ацетилкоэнзима А [5].

## Растительные продукты

### Экстракт чеснока

Считается, что регулярное потребление чеснока обеспечивает нормальный уровень содержания холестерина в крови, а также повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при одновременном снижении уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Указанные эффекты объясняют профилактическую направленность действия полезных ингредиентов чеснока в отношении атеросклероза и инсульта [9].

### Масло из семян льна

Льняное масло (*oleum lini*) характеризуется высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, олеиновой). Его полезные свойства обусловлены содержанием незаменимых полиненасыщенных жирных кислот, в частности, триглицеридов линоленовой кислоты [5, 9]. В состав Кардиоэйс экстракт из семян льна включен в качестве растительного источника важнейших жирных кислот, включая омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (докозагексаеновая и эйкозапентаеновая).

## Заключение

В составе описываемого витаминно-минерального комплекса представлены и другие ингредиенты (рибофлавин, медь, лецитин), каждый из которых обладает способностью к положительному влиянию на состояние сердечно-сосудистой и нервной систем. Хочется выразить надежду, что в ближайшем будущем болезнь-специфичные комплексы, подобные Кардиоэйс, найдут в России активное применение в профилактике атеросклероза и острых нарушений у пациентов различного возраста. В настоящее время препарат предназначен для использования начиная с 14 лет. ■

## Литература

1. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Нечаева Н. Л., Кузенкова Л. М., Шелковский В. И., Пак Л. А. Инсульты у детей // СВОП. 2012. № 4, с. 43–52.
2. Новые мишени в детской нейродетологии (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия. 2012. 252 с.
3. Нейродетология детского возраста (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия. 2012. 672 с.
4. Студеникин В. М., Курбайтаева Э. М., Боровик Т. Э., Балканская С. В. Нейродетология — новое направление нейронауки // Вопросы детской диетологии. 2008. Т. 6. № 1. С. 40–44.
5. Нутриенты, условные нутриенты и антинутриенты в нейродетологии детского возраста (Справочник) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия. 2013, 188 с.
6. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Звонкова Н. Г., Пак Л. А., Шелковский В. И. Магний и его препараты в психоневрологии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 4, с. 8–12; 58–60.
7. Физиологическая роль цинка и коррекция его содержания в организме (Малая энциклопедия цинка) // Справочно-информационное издание для врачей. М., 2008. 26 с.
8. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Цинк в нейропедиатрии и нейродетологии // Лечащий Врач. 2012. № 1. С. 44–47.

**Cardioace**  
Кардиоэйс



Защита сердца  
в ваших руках...

Вместе с витаминами  
для сердца - **Кардиоэйс!**

**1 таб/день**



Кардиоэйс - натуральный комплекс, состоящий из витаминов, минералов, L-карнитина, коэнзима Q10, чеснока и льняного масла поддерживает здоровье сердца и систему кровообращения изнутри.

✓ Без побочных эффектов;

✓ Возможность принимать с другими препаратами.

**Кардиоэйс - №1 формула для здоровья сердца в Великобритании.**

На правах рекламы. Рег.уд. №77.99.11.003.Е.012928.08.12 от 17.08.2012  
Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО "Витабиотикс"  
115201, Москва, Каширский проезд, д. 21, стр. 10.  
Тел: +7(495) 988 3927 www.vitabiotics.ru



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

# Современные возможности психотерапии

## для коррекции тревожных состояний

## у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Г. И. Нечаева<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Дрокина

Н. И. Фисун, кандидат медицинских наук

А. И. Кирх

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

*Резюме.* Симптомы тревожных расстройств, осложняющих соматическое состояние больных, наблюдаются у значительной части пациентов врача-кардиолога. Исследования показали эффективность и безопасность применения морфолиноэтилтиоэтоксипбензимидазола для коррекции тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

*Ключевые слова:* тревожность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, психотерапия, анксиолитики, психокardiология, сердечно-сосудистая патология, качество жизни.

*Abstract.* Anxiety disorder symptoms complicating patients' state have been observed for a large number of patients with cardiovascular diseases. Research has shown effectiveness and safety of morpholinoethylthioethoxybenzimidazole treatment of anxiety disorders for patients with cardiovascular pathology.

*Keywords:* anxiety, arterial hypertension, ischemic heart disease, psychotherapeutic and drug treatment, anxiolytics, cardiovascular pathology, quality of life.

**В** современном обществе каждый день человек подвергается большому количеству стрессов и психологических перегрузок, вследствие чего распространённость психологических расстройств в популяции по данным эпидемиологической программы национального института психического здоровья США составляет 32,7%. Из них наиболее частыми являются тревожно-аффективные расстройства (22,9%). Тревожные расстройства как правило, проявляются тревогой, ощущением внутреннего напряжения, эмоциональной скованностью, повышенной раздражительностью, снижением памяти, нарушением сна, а также соматическими жалобами, такими как учащенное сердцебиение, одышка, колющие, длительные боли в области сердца, ощущение кома в горле, головокружение и др.

Установлено, что до 20% визитов к врачу обусловлено наличием у пациентов симптомов тревожных расстройств [1]. Очень часто с данной патологией приходится сталкиваться врачу-кардиологу, среди всех пациентов с сердечно-сосудистой патологией частота тревожных расстройств достигает 25%, а у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, эти симптомы встречаются в 70% случаев [2].

В 1999 г. A. Stoudemire и J. McDaniel предложили термин «психокardiология», согласно которому это спектр взаимодействий психических расстройств (расстройство личности, пограничные состояния, эндогенные заболевания), функциональных кардиальных симптомокомплексов с заболеваниями сердца, включая психопатологические проявления, осложняющие соматическое состояние пациента. В последнее время появились новые данные, демонстрирующие негативное влияние высоких уровней тревоги на ряд клинических аспектов для кардиологических больных. Так, установлено, что у пациентов с высоким уровнем тревоги в 2 раза быстрее прогрессирует утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий и почти в 3,5 раза чаще выявляются новые атеросклеротические бляшки, что свидетельствует о существенной роли уровня тревоги в механизме прогрессирования атеросклероза [3]. Кроме того, в одном крупном исследовании, включающем 4000 пациентов с десятилетним наблюдением, было доказано, что высокий уровень тревоги увеличивает относительный риск развития ИБС и общую смертность [4]. В другом исследовании было выявлено, что у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, высокая тревожность ассоциируется с трехкратным увеличением частоты развития осложнений [2]. Так, согласно полученным данным, частота ранней постинфарктной ишемии составила

<sup>1</sup> Контактная информация: osma-genpract@yandex.ru

10% в группе лиц с высоким уровнем тревоги против 2,2% в группе с низким уровнем тревоги ( $p < 0,05$ ). Частота жизнеопасных желудочковых нарушений ритма составила 14,2% и 4,0% у лиц с высокими и низкими уровнями тревоги соответственно ( $p < 0,05$ ). Частота повторных инфарктов и внезапной смерти у пациентов с выраженной тревогой составили 4,1% и 2,4% соответственно, тогда как у лиц с низкими показателями тревожности эти осложнения отсутствовали. Подтверждением вышесказанному являются итоги крупнейшего международного исследования INTERHEART, проведенного в 52 странах мира с участием более 29000 пациентов, согласно которому психосоциальные факторы, в том числе тревога, являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивают заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца и значительно отягощают течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Эффективная коррекция тревожных расстройств представляет одну из сложных задач в лечении пациентов кардиологического профиля. Это обусловлено тем, что врач-кардиолог обычно не имеет большого опыта использования психофармакологических препаратов, кроме того, данные препараты характеризуются различными механизмами действия, особенностями клинических эффектов, профилями безопасности и переносимости. Многие из препаратов относятся к категории строгой отчетности, что осложняет работу врачу-кардиологу.

На современном этапе развития психофармакотерапии для коррекции тревожных состояний наиболее часто используются анксиолитики — производные бензодиазепа. Однако их применение осложняется целым рядом нежелательных эффектов, включающих психомоторную заторможенность, сонливость в дневное время, снижение концентрации, внимания и памяти, развитие толерантности и привыкания при длительном приеме, синдром отмены и т. д. Кроме того, включение подавляющего большинства представителей данного класса препаратов в список психотропных средств существенно ограничивает их доступность к широкому применению в популяции.

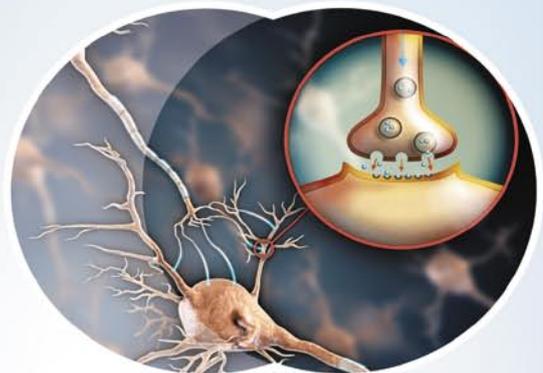
В связи с этим приобретает актуальность проблема внедрения новых, эффективных, безопасных и хорошо переносимых препаратов, которыми удобно было бы пользоваться в ежедневной практике для коррекции тревожности у пациентов. Одним из таких препаратов является новый современный высокоселективный анксиолитик Афобазол, который характеризуется «небензодиазепиновым» механизмом действия, отсутствием седативного и миорелаксантного эффектов, а также отсутствием влияния на показатели памяти и концентрации внимания, мягким и быстрым наступлением анксиолитического (противотревожного) эффекта, что дает возможность широко использовать его в лечении тревожных расстройств. Данный препарат воздействует на сигма-1-рецептор, рецепторы мелатонина (мелатонин-1 и мелатонин-3) и регуляторный участок моноаминоксидазы-A (MAO-A) [5]. Активация сигма-1-рецепторов опосредует регуляцию потенциалзависимых ионных каналов наружной мембраны и транспорт  $Ca^{2+}$  через N-метил-D-аспарататные рецепторы (NMDA-рецепторы). Сигма-1-рецептор может ингибировать пресинаптическое высвобождение глутамата и глутаматиндуцируемую NO-синтазу.

## АФОБАЗОЛ®

www.afobazol.ru **фабомотизол**

- **выраженное противотревожное,**
- **нейропротекторное и**
- **вегетостабилизирующее действия.**

Афобазол воздействует на  $\sigma_1$  (сигма) и MT-1,3 (мелатониновые) рецепторы.\*



### ЭФФЕКТЫ АФОБАЗОЛА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ $\sigma_1$ (СИГМА)-РЕЦЕПТОРАМИ:

- ✓ Афобазол запускает «ремонтный комплекс» нейрона
- ✓ Афобазол восстанавливает связывание медиатора торможения - ГАМК с рецепторами
- ✓ Афобазол тормозит избыточное высвобождение Глутамата - медиатора возбуждения

### ЭФФЕКТЫ ЛИГАНДОВ МТ (МЕЛАТОНИНОВЫХ) -1,3 РЕЦЕПТОРОВ:

- ✓ Восстановление циркадных ритмов
- ✓ Формирование поведенческих реакций
- ✓ Регуляция настроения



**Cerep**

Данные по Афобазолу получены на основе радиолигандного анализа компанией «Сереп» Франция

Информация для медицинских специалистов. Подробную информацию смотрите в инструкции по применению

\* Savenko J. Afobazole modulates neuronal response to ischemia and acidosis via activation of sigma-1 receptor. J. Pharmacol Exp Ther. 2011 Oct;338(1):152-60. Savenko JB. Neuroprotective mechanisms of the afobazole effect. Euro J Cell Neurosci. 2008 Jan-Feb;22(1):1. Savenko JB. Interaction of afobazole with sigma-1-receptors. Bull Exp Biol Med. 2009. 148:42-44. Momen HC. Sigma-1 receptor as regulator of neuronal neurotransmitter Ca2+-derived and therapeutic relevance. Bull Sib Fed Univ. 2009; 11(1):72-87

**phs Фармстандарт**

ОАО «Фармстандарт», www.pharmstd.ru  
ОАО «Фармстандарт-Лексредства»  
Рег.уд.: ЛС-000851 от 04.04.11 г.

Известны данные об опосредованном через сигма-1-рецепторы влиянии на дофамин, серотонин, холинергические системы [6]. Инициированный Афобазолом транспорт сигма-1-рецептора в область наружной мембраны может способствовать восстановлению фосфолипидного состава клеточных мембран, который, как известно, нарушается при патологических процессах в результате усиления перекисных реакций [7]. В свою очередь, это должно нивелировать зависимые от перекисного окисления липидов нарушения конформации функционально важных белков и нормализовать их активность, что и было установлено для рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в опытах с Афобазолом *ex vivo* [8]. По результатам этих экспериментов, введение Афобазола приводило к восстановлению нарушенной структуры мембраны и ГАМК-комплекса соответственно, нормализовались процессы поляризации мембраны после воздействия ГАМК на свой рецептор и задерживалось проведение избыточного импульса, отвечающего за реализацию тревоги.

Таким образом, можно считать, что, воздействуя на сигма-1-рецепторы, Афобазол оказывает физиологичное противотревожное действие. Афобазол по химической структуре относится к производным меркаптобензимидазола и не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов, обладая избирательным анксиолитическим действием.

В исследовании, проведенном по оценке эффективности лечения тревоги Афобазолом у больных с сердечно-сосудистой патологией [9], было обследовано 59 кардиологических больных (средний возраст — 50,6 года), которым проводилось аортокоронарное шунтирование (АКШ) в комбинации с аневризмэктомией на работающем сердце в НИИССХ им. Н.М.Амосова. Основную группу составили 39 пациентов, которые дополнительно к базисной терапии получали препарат Афобазол по 10 мг 3 раза в сутки в течение 30 дней. Контрольную группу составили 20 больных. В группе больных, получавших Афобазол, достоверно уменьшилось количество одиночных и парных суправентрикулярных экстрасистол, а также одиночных желудочковых экстрасистол по сравнению с показателями до лечения и в группе контроля. Интересная динамика наблюдалась в отношении депрессии сегмента ST. Так, в группе больных, получавших исследуемый препарат после операции аорто-коронарного шунтирования с аневризмэктомией, отсутствовали признаки ишемии, а в группе контроля статистически достоверно сохранялась депрессия сегмента ST.

В другом исследовании провели оценку качества жизни пациентов кардиологического профиля на этапе стационарного лечения [10], всего было включено 95 кардиологических больных, находившихся на стационарном лечении (23 человека артериальной гипертензией II стадии и 22 с ишемической болезнью сердца, стенокардией II функционального класса), которым в течение первых 10 дней пребывания в стационаре дополнительно назначался Афобазол. Полученные данные свидетельствовали о достоверном улучшении качества жизни больных с артериальной гипертензией согласно опроснику SF-36 по шкалам «Боль», «Общее здоровье» и «Жизнеспособность». Улучшение показателей по шкале «Боль» свидетельствовало об увеличении способности больных заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Шкала «Общее здоровье» отражала лучшую

оценку больным своего состояния в настоящий момент и перспективу лечения в дальнейшем, а рост показателей по шкале «Жизнеспособность» свидетельствовал об увеличении жизненной активности.

Было проведено исследование эффективности и переносимости препарата Афобазол при лечении тревожных расстройств у пациенток в перименопаузе с кардиалгией [11]. Установлено, что Афобазол у таких пациенток является высокоэффективным противотревожным средством, в равной степени воздействующим как на психические, так и на соматические компоненты тревоги. Отмечен кардиологически благоприятный профиль безопасности препарата.

Таким образом, фармакологические преимущества Афобазола: отсутствие седативного и миорелаксического действия, влияния на память и внимание, лекарственной зависимости и синдрома отмены, быстрое начало действия с 5-го дня терапии и сохраняющееся действие в посттерапевтическом периоде (в среднем 1–2 нед), а также доказанная эффективность применения данного препарата у пациентов с сердечно-сосудистой патологией позволяют обосновать применение препарата Афобазол для коррекции тревожных состояний у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Включение препарата Афобазол в стандартную терапию кардиологического больного позволит повысить качество жизни и приверженность к приему основных препаратов, которые пациент с сердечно-сосудистой патологией вынужден принимать годами. ■

#### Литературы

1. Kroenke K. et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 5. P. 317–325.
2. Moser D. K. et al. Impact of anxiety and perceived control on in-hospital complications after acute myocardial infarction // *Psychosom. Med.* 2007. Vol. 69. № 1. P. 10–16.
3. Paterniti S. et al. Sustained anxiety and 4-year progression of carotid atherosclerosis // *Arterioscler. Tromb. Vas. Biol.* 2001. Vol. 21. № 1. P. 136–141.
4. Eaker E. D. et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study // *Psychosomatic Med.* 2005. Vol. 67. № 5. P. 692–696.
5. Середенин С. Б., Воронин М. В. Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009. Т. 72. № 1. С. 3–11.
6. Bermack J. E., Debonnel G. The role of sigma receptors in depression // *J. Pharmacol. Sci.* 2005. Vol. 97. № 3. P. 317–336.
7. Halliwell B. Proteasomal dysfunction: a common feature of neurodegenerative diseases? Implications for the environmental origins of neurodegeneration // *Antioxid. Redox. Signal.* 2006. Vol. 8. № 11. P. 2007–2019.
8. Середенин С. Б. и др. Фармакогенетическая концепция анксиолитического эффекта // *Вестник АМН.* 1998. № 11. С. 47–52.
9. Долженко М. Н., Клименко Л. В., Руденко С. А. и др. Психокardiология: редукция тревоги у больных при проведении аортокоронарного шунтирования с аневризмэктомией на фоне приема анксиолитика Афобазола // *Consilium medicum Ukraina.* 2008. № 4. С. 36–40.
10. Жидких Б. Д. и др. Влияние Афобазола на качество жизни кардиологических больных в процессе стационарного лечения // *Русский медицинский журнал.* 2007. Т. 15. № 16. С. 1–4.
11. Юзвишина Е. В. и др. Эффективность и переносимость Афобазола у пациенток с тревожными расстройствами в перименопаузе // *Провизор.* 2010. № 20. С. 21–27.

# Низкий уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза увеличивает риск кровотечений в период длительной терапии варфарином

Н. М. Воробьева\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

А. Б. Добровольский\*, доктор биологических наук, профессор

Е. В. Титаева\*, кандидат биологических наук

З. Б. Хасанова\*

А. Ю. Постнов\*, доктор медицинских наук

А. И. Кириенко\*\*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Е. П. Панченко\*, доктор медицинских наук, профессор

\* ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

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

**Резюме.** Представлены результаты пилотного исследования, целью которого являлось изучение значимости нового коагуляционного показателя — активированного тромбином ингибитора фибринолиза — для оценки безопасности длительной терапии варфарином у больных венозными тромбозными осложнениями.

**Ключевые слова:** активированный тромбином ингибитор фибринолиза, кровотечение, венозные тромбозные осложнения, антагонисты витамина К, варфарин, международное нормализованное отношение, антикоагулянтная терапия.

**Abstract.** Results of the pilot study which purpose was studying of the importance of a new coagulant factor — thrombin activatable fibrinolysis inhibitor — for an assessment of the safety of long-term warfarin therapy in patients with venous thromboembolic complications are presented.

**Keywords:** thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, bleeding, venous thromboembolic complications, vitamin K antagonists, warfarin, international normalized ratio, anticoagulant therapy.

**А**нтагонисты витамина К (АВК) высокоэффективны для первичной и/или вторичной профилактики тромбозных осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, протезированными клапанами сердца, венозными тромбозными осложнениями (ВТЭО) и после инфаркта миокарда. Среди препаратов этого класса наиболее изученным и широко применяемым является варфарин, эффективность и безопасность которого были подтверждены в многочисленных исследованиях с участием десятков тысяч пациентов.

Кровотечения — наиболее частое и серьезное осложнение терапии АВК, ограничивающее их применение. По данным S. Schulman и соавт. [1], ежегодная частота АВК-ассоциированных больших кровотечений составляет 1–3%. В настоящее время факторы риска АВК-ассоциированных кровотечений хорошо известны и подробно изучены. К ним относят интенсивность антикоагуляции (чрезмерная гипокоагуляция — повышение значений международного нор-

мализованного отношения (МНО) более 3,0); характеристики пациентов (пожилой возраст, кровотечения в анамнезе, злокачественные новообразования, ишемический инсульт, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, почечная недостаточность, заболевания печени); фармакогенетические факторы (полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1); одновременный с АВК прием антитромботических препаратов, парацетамола, нестероидных противовоспалительных средств; лекарственные взаимодействия АВК (антибиотики, амиодарон и др.); продолжительность терапии АВК [1].

В последние годы некоторые исследователи высказывают предположения о том, что, кроме вышеперечисленных факторов, на риск кровотечений могут оказывать влияние и компоненты фибринолитической системы крови, в частности активированный тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ), участвующий в регуляции баланса между процессами коагуляции и фибринолиза. Активированный тромбином ингибитор фибринолиза — это профермент, наиболее мощным активатором которого является комплекс тромбин/тромбомодулин. Поскольку активация АТИФ

<sup>1</sup> Контактная информация: natalyavorobjeva@mail.ru

Характеристика больных ВТЭО (n = 98)	
Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	70/28 (71%/29%)
Возраст, годы (M ± SD)	54 ± 14
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± SD)	28,4 ± 4,2
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> ), %	40
Курение на момент включения в исследование, %	32
Изолированный ТГВ, %	72
Изолированная ТЭЛА, %	1
ТГВ + ТЭЛА, %	27
ТГВ нижних конечностей, %	94
ТГВ верхних конечностей, %	5
Повторный эпизод ТГВ/ТЭЛА, %	35
Семейный анамнез ТГВ/ТЭЛА, %	11
Идиопатический (беспричинный) эпизод ТГВ/ТЭЛА, %	36
Артериальная гипертензия, %	47
Мочекаменная болезнь, %	28
Хроническая сердечная недостаточность, %	17
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, %	14
Эрозивный гастрит, %	8,2
Активный рак и/или химиотерапия, %	7,1

*Примечание. ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ИМТ — индекс массы тела.*

зависит от генерации тромбина, логично предположить, что АТИФ может быть одним из факторов, влияющих как на эффективность, так и на безопасность антикоагулянтной терапии.

Целью нашего исследования являлось изучение значимости нового коагуляционного показателя — активируемого тромбином ингибитора фибринолиза — для оценки безопасности длительной терапии варфарином у больных ВТЭО.

### Материал и методы исследования

В исследование включили 98 больных (70 мужчин, 28 женщин) в возрасте 18–76 лет, перенесших эпизод тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и не имевших противопоказаний для антикоагулянтной терапии. Больных с известной непереносимостью или аллергическими реакциями на антикоагулянты, с геморрагическими осложнениями в анамнезе, наличием заболеваний или состояний, потенциально опасных развитием кровотечений, а также при невозможности адекватного контроля над терапией в исследование не включали.

Лечение эпизода ВТЭО начинали с введения парентеральных антикоагулянтов. Все пациенты получили нефракционированный или низкомолекулярный гепарин в течение не менее 5 дней с последующим переходом на прием варфарина (Варфарин Никомед, «Никомед», Дания). Подбор дозы варфарина осуществляли при помощи алгоритмов [2]. В соответствии с текущими рекомендациями [3–4] нагрузочную дозу варфарина 5,0–7,5 мг назначали до окончания курса гепаринотерапии. МНО определяли на 3-й день терапии варфарином. Далее дозу варфарина подбирали с учетом уровня МНО (контроль каждые 2–3 дня) до достижения целевых показателей (2,0–3,0). Дозу гепарина уменьшали вдвое при достижении уровня

МНО 1,8–2,0 и отменяли при значениях МНО ≥ 2,0. После получения двух последовательных близких значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0) дозу варфарина считали подобранной, следующий контроль МНО осуществляли через 1 месяц. Всем пациентам впоследствии было выполнено фармакогенетическое тестирование, однако подбор дозы варфарина во всех случаях проводили эмпирическим путем.

Минимальная длительность терапии варфарином составляла 3 месяца. Далее продолжительность его приема определяли индивидуально для каждого пациента с учетом клинического статуса, наличия или отсутствия факторов риска ВТЭО и других показаний для лечения антикоагулянтами. Большинство пациентов имели показания для неопределенно долгого приема антикоагулянтов. Антикоагулянтная терапия была расценена как «достаточная» и прекращена через 3, 6 или 12 месяцев от начала лечения у 26 человек. Еще у 2 больных варфарин был отменен через 3 и 6 месяцев из-за высокого риска внутричерепного кровоизлияния, превышавшего потенциальную пользу антикоагулянтной терапии. Таким образом, продолжительность приема варфарина составила 3 месяца у 3 больных, 6 месяцев — у 4, 12 месяцев — у 21, неопределенно долго — у 70 человек. Медиана длительности терапии варфарином была 18 месяцев.

Длительность проспективного наблюдения за больными составила 18 месяцев. Конечной точкой исследования были геморрагические осложнения, которые разделяли на большие и малые кровотечения в соответствии с классификацией, предложенной S. D. Fihn и соавт. [5]. К большим геморрагиям относили фатальное, жизнеугрожающее и серьезное кровотечение. Малыми считали любые другие геморрагические эпизоды, не требовавшие госпитализации, проведения дополнительного обследования и лечения.

Выделяли следующие виды больших и малых кровотечений: спровоцированные, спонтанные (беспричинные) и кровотечения в терапевтическом диапазоне значений МНО (2,0–3,0). Геморрагический эпизод считали спровоцированным, если его появлению предшествовало воздействие известного провоцирующего фактора (травма, лихорадочное состояние, одновременное с варфарином употребление алкоголя, биологически активных добавок или лекарств, повышающих уровень МНО), а значения МНО при его возникновении в большинстве случаев превышали 3,0. Кровотечение расценивали как спонтанное, если оно случалось без видимой причины (в отсутствие известных провоцирующих факторов) на фоне терапевтических значений МНО или при уровне МНО менее 2,0. Кровотечения в терапевтическом диапазоне значений МНО могли быть как спровоцированными, так и спонтанными.

Уровень АТИФ определяли фотометрическим методом с использованием наборов реактивов «STA®–STACHROM® TAFI» (Diagnostica Stago, Германия). В соответствии с рекомендациями производителя реактивов референсные значения уровня АТИФ у здоровых добровольцев составляют  $108 \pm 25\%$ . У всех больных уровень АТИФ был измерен однократно при включении в исследование (в течение первого месяца приема варфарина).

Ретроспективно всем пациентам выполнили фармакогенетическое тестирование. Исследовали 2 полиморфизма в гене CYP2C9 (430С/Т и 1075А/С) и полиморфизм 3673G/А гена VKORC1. Для генотипирования полиморфизмов CYP2C9 использовали метод ПЦР-пиросеквенирования, для полиморфизма VKORC1 — метод ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Клиническая характеристика больных ВТЭО представлена в табл. 1. Среди обследованных преобладали мужчины. Возраст больных составил в среднем 54 года. У большинства пациентов был изолированный ТГВ, у 2 человек — изолированная ТЭЛА. В 27% случаев ТГВ осложнился развитием тромбозомболии в систему легочной артерии. Суммарная частота ТЭЛА составила 28%. У трети больных настоящий эпизод ВТЭО был повторным, у 36% — идиопатическим (беспричинным). Среди сопутствующих заболеваний, являющихся факторами риска и/или потенциальными источниками кровотечений, отмечена довольно высокая частота встречаемости артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, мочекаменной болезни, а также злокачественных новообразований в активной стадии.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении признака вычисляли среднее (M) и стандартное отклонение (SD); результаты представлены как  $M \pm SD$ . Для количественных признаков, вид распределения которых не соответствовал параметрическому, определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й перцентиль; 75-й перцентиль); результаты представлены как Me (25%; 75%). Для сравнения групп применяли U-критерий Манна–Уитни и двусторонний точный тест Фишера. Для определения риска кровотечений использовали однофакторный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса) с поправкой на возраст и пол. Статистически значимыми считали различия при двустороннем  $p < 0,05$ .

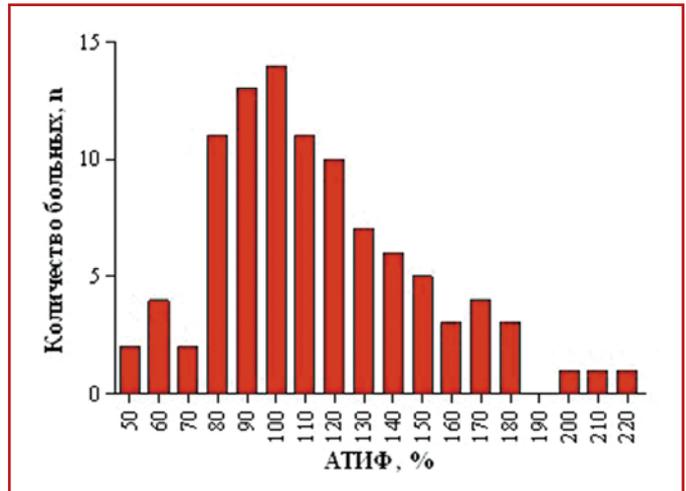


Рис. 1. Распределение содержания АТИФ у больных ВТЭО, получающих терапию варфарином

## Результаты

Уровень АТИФ у больных ВТЭО, получающих терапию варфарином, варьировал от 50% до 217% (медиана — 106, интерквартильный размах — 90–133). Распределение содержания АТИФ было непараметрическим (рис. 1), поэтому использовали квартильный анализ. Значения АТИФ менее 90% (ниже 25-го перцентиля) были расценены как «низкие», а равные или превышающие 90% (выше 25-го перцентиля) считали «высокими». Это деление весьма условно, поскольку уровень АТИФ у больных венозными тромбозами изучен мало.

Частота геморрагических осложнений в течение 18 месяцев терапии варфарином у всех больных составила 25% и была практически одинаковой у лиц с «низким» и «высоким» уровнем АТИФ (21% и 26% соответственно,  $p = 0,79$ ). Поскольку различий по уровню АТИФ между пациентами с наличием и отсутствием кровотечений также не обнаружили (112% (92; 146) и 106% (89; 132) соответственно,  $p = 0,39$ ), то для уточнения взаимосвязи АТИФ с риском геморрагических осложнений были проанализированы только больные с наличием кровотечений ( $n = 24$ ), при этом у 5 из них содержание АТИФ было «низким».

Частота больших кровотечений составила 8,3% (по одному эпизоду у больных «низким» и «высоким» содержанием АТИФ). Оба эпизода больших кровотечений оказались фатальными. Пациент с «низким» уровнем АТИФ (73%) умер от внутримозгового кровоизлияния, с «высоким» АТИФ (91%) — от геморрагического шока, причиной которого послужили обширные подкожные гематомы и постгеморрагическая анемия. Все остальные случаи кровотечений были расценены как малые.

У половины больных (50%) геморрагические осложнения возникли при терапевтических значениях МНО (2,0–3,0). Частота спонтанных кровотечений составила 62%, спровоцированных — 38%. У трети пациентов (33%) спонтанные кровотечения случились на фоне целевых показателей МНО.

По частоте носительства полиморфизмов генов, определяющих гиперчувствительность к варфарину, различий между пациентами с «низким» и «высоким» уровнем АТИФ выявлено не было (табл. 2).

У больных с «низким» уровнем АТИФ частота спонтанных кровотечений оказалась существенно выше, чем у паци-

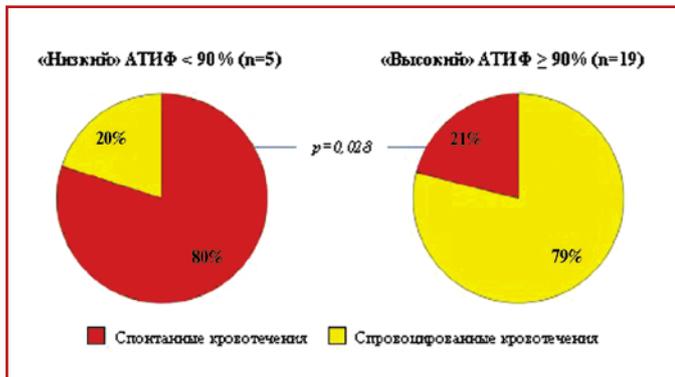


Рис. 2. Уровень АТИФ и частота спонтанных кровотечений

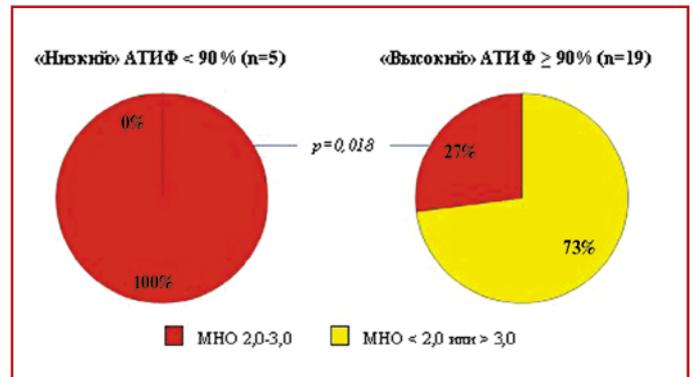


Рис. 3. Уровень АТИФ и частота кровотечений при целевых значениях МНО

Таблица 2

**Частота носительства полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 в зависимости от уровня АТИФ (n = 24)**

Полиморфизм	«Низкий» АТИФ < 90% (n = 5)	«Высокий» АТИФ ≥ 90% (n = 19)	p
CYP2C9*1, %	80	79	0,999
CYP2C9*2, %	0	10,5	0,999
CYP2C9*3, %	20	10,5	0,521
VKORC1 3673GG, %	20	47,4	0,358
VKORC1 3673GA, %	60	47,4	0,999
VKORC1 3673AA, %	20	5,3	0,380

ентов с «высоким» его содержанием (рис. 2). По данным однофакторного анализа уровень АТИФ менее 90% был ассоциирован с 4-кратным увеличением риска спонтанных кровотечений (относительный риск (ОР) 4,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–16,65; p = 0,044).

Важно отметить, что у больных с «низким» уровнем АТИФ абсолютно все кровотечения произошли на фоне целевых значений МНО (рис. 3). По данным однофакторного анализа уровень АТИФ менее 90% был ассоциирован с 6-кратным увеличением риска кровотечений при целевых значениях МНО (ОР 6,06; 95% ДИ 1,35–27,24; p = 0,019).

**Обсуждение**

Наше пилотное исследование посвящено изучению значимости нового коагуляционного показателя — АТИФ — для оценки безопасности длительной терапии варфарином. АТИФ — это компонент фибринолитической системы крови, представляющий собой плазменный белок, специфически отщепляющий С-концевые остатки аминокислоты лизина, экспонирующиеся на начальных этапах лизиса фибрина [6]. Это устраняет эффект ускорения лизиса, наблюдающийся в результате появления новых участков связывания тканевого активатора плазминогена и плазминогена после частичного расщепления фибрина.

История открытия этого компонента системы фибринолиза довольно интересна. Впервые о присутствии в плазме крови лабильной карбоксипептидазной активности сообщили D. Hendriks и соавт. в 1989 году [7]. Поскольку новый фермент оказался нестабильным при 37 °С, он получил название карбоксипептидаза U. В том же году W. Campbell и H. Okada [8] обнаружили увеличение карбоксипепти-

дазной активности аргинина, индуцированной каскадом коагуляции, и назвали вновь открытый фермент «карбоксипептидаза R». Через 2 года D. L. Eaton и соавт. [9] обнаружили новый профермент как примесь в реакциях превращения α2-антиплазмина и дали ему название «плазменная карбоксипептидаза В», поскольку он обладал схожей активностью с панкреатической карбоксипептидазой В. Наконец, в 1995 г. при исследовании профибринолитического эффекта протеина S L. Vajrag и соавт. [10] идентифицировали профермент, реализующий свой антифибринолитический эффект после активации тромбином. Этот профермент был назван АТИФ. Оказалось, что вновь открытый профермент идентичен ранее описанным прокарбоксипептидазам U, R и В.

Биохимические исследования показали, что АТИФ может быть активирован различными протеазами, такими как плазмин, трипсин и тромбин. Тромбин — это ключевой фермент системы гемостаза, который катализирует превращение фибриногена в фибрин, а также стимулирует свое собственное образование и является самым мощным из известных активаторов тромбоцитов. Как ни парадоксально, но тромбин может ингибировать активацию свертывания крови. Связываясь с тромбомодулином на поверхности интактного эндотелия, он теряет свои прокоагулянтные свойства, но становится мощным активатором протеина С. Активированный протеин С может прерывать образование тромбина, инактивируя факторы свертывания Va и VIIIa, и, как было показано в экспериментах in vitro, может стимулировать фибринолиз. Свободный тромбин активирует АТИФ с низкой скоростью. Напротив, связывание тромбина с тромбомодулином приводит не только к активации протеина С, но и к 1000-кратному увеличению скорости активации АТИФ комплексом тромбин/тромбомодулин [11], что, в свою очередь, замедляет фибринолиз и повышает риск тромбоза.

Антикоагулянтный эффект АВК реализуется за счет ингибирования эпоксидредуктазы витамина К и, возможно, редуктазы витамина К, что приводит к снижению образования в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и к уменьшению таким образом генерации тромбина. Поскольку активация АТИФ напрямую зависит от генерации тромбина, следовательно, уменьшение образования тромбина снижает активацию АТИФ, а низкое содержание АТИФ увеличивает активность эндогенного фибринолиза, что в итоге способствует более быстрому лизису тромбов и повышению риска кровоте-

ний. Наоборот, увеличение генерации тромбина способствует активации АТИФ и снижению фибринолитической активности крови, что приводит к усилению тромбообразования и замедлению лизиса тромбов. В единичных клинических исследованиях [12–13] было показано, что высокий уровень АТИФ ассоциируется с повышением риска как первого эпизода ТГВ, так и его рецидива. Влияние АТИФ на риск кровотечений на фоне терапии АВК практически не изучено.

Тем не менее, имеются данные, что АТИФ может влиять на риск кровотечений и в отсутствие приема антикоагулянтов. Так, в недавно опубликованной работе J. H. Foley и соавт. [14] была продемонстрирована возможность количественного определения активации АТИФ в цельной крови у больных гемофилией А, а также выявлена ассоциация между активацией АТИФ и частотой кровотечений. В частности, у больных тяжелой формой гемофилии А с содержанием в крови фактора VIII < 1% была обнаружена обратная взаимосвязь между уровнем АТИФ и гемартрозом ( $r = -0,77$ ;  $p = 0,03$ ), а также между уровнем АТИФ и всеми кровотечениями ( $r = -0,75$ ;  $p = 0,03$ ).

Наша работа впервые показала, что у больных ВТЭО с наличием геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином «низкий» уровень АТИФ ассоциируется со значительным увеличением риска спонтанных кровотечений и кровотечений на фоне терапевтических значений МНО. Данная находка имеет большое практическое значение, поскольку именно такие кровотечения наиболее опасны для пациентов и вызывают сложности у врачей, тем более что тактика ведения больных в этих ситуациях окончательно не определена. При возникновении спонтанного кровотечения, особенно на фоне целевых значений МНО и при отсутствии потенциального источника кровотечения, у врача возникает вопрос о целесообразности продолжения антикоагулянтной терапии и повышении ее безопасности. Мы предполагаем, что в таких случаях определение уровня АТИФ может помочь в принятии решения, поскольку «низкий» уровень АТИФ может быть одной из причин на первый взгляд «беспричинных» кровотечений. Можно также предположить, что если кровотечение возникает на фоне избыточного фибринолиза за счет «низкого» содержания АТИФ, то теоретически «антидотом» варфарина в таком случае может быть лекарственная форма ингибитора фибринолиза, например, аминапроновая или транексамовая кислота, которые широко применяются в клинической практике. Это особенно важно, учитывая, что пероральная форма витамина K<sub>1</sub>, являющегося антидотом варфарина, не зарегистрирована в нашей стране и пока отсутствует на отечественном фармацевтическом рынке.

Наше исследование имеет ряд ограничений, обусловленных как небольшим количеством пациентов, так и тем, что уровень АТИФ был измерен лишь однократно при включении в исследование. Кроме того, поскольку взятие крови для определения АТИФ проводили на фоне приема варфарина, нельзя исключить его влияние на содержание АТИФ, хотя нам не удалось обнаружить в доступной литературе каких-либо данных, указывающих на это. Поэтому вопрос о влиянии антикоагулянтов на содержание в крови АТИФ в настоящее время остается открытым.

Таким образом, результаты нашего пилотного исследования свидетельствуют в пользу того, что у больных ВТЭО,

# ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



[www.warfarin.ru](http://www.warfarin.ru) 18+

- Калькулятор CHA2DS2-VASc On-line
- Калькулятор HAS-BLED On-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина On-line
- Вопросы-ответы специалиста
- Памятка для пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию
- Анонсы Антитромботических школ компании «Такеда»



**Сокращённая информация по медицинскому применению:**

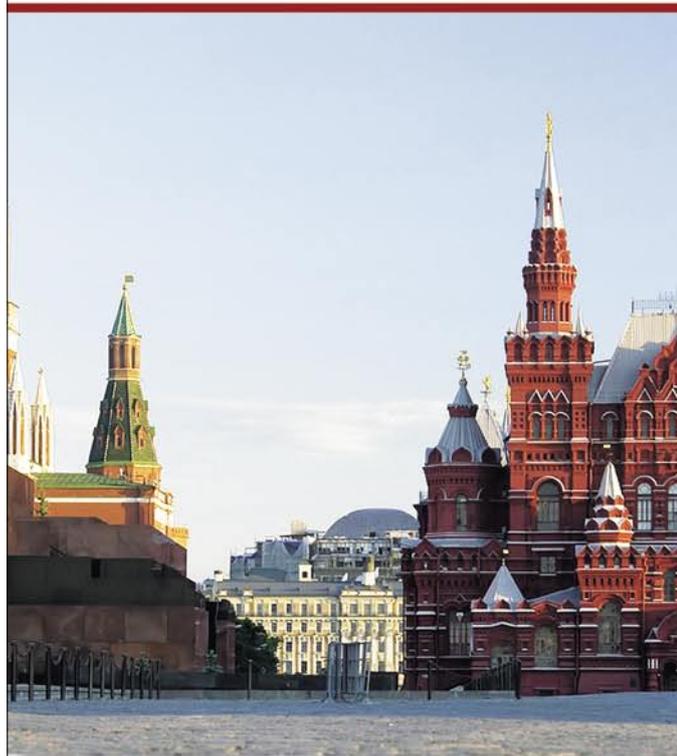
**Показания к применению:** лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов; острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, порожениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика повторяющихся ишемических атак и инсультов; профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков С и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутрисердечными кровоизлияниями. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки жевательно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипотиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромботического протеина С или S действие варфарина может усилиться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–5 недель. **Побочное действие:** кровотечения; анемия; рабда, боль в животе, тошнота, диарея; редко: озноб, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, урилитаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

000 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, [www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru), [www.warfarin.ru](http://www.warfarin.ru), Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01, Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: январь 2014.





## Х ежегодный Всероссийский Конгресс по Артериальной гипертензии



19-21 марта 2014 года  
г. Москва

Прием тезисов до 10 февраля 2014 г.  
[www.gipertonik.ru](http://www.gipertonik.ru)

Реклама

получающих терапию варфарином, уровень АТИФ может быть одним из факторов, влияющих на безопасность длительного лечения. Полученные нами данные, безусловно, нуждаются в подтверждении в крупных проспективных исследованиях, поэтому дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными и актуальными.

### Выводы

1. У больных ВТЭО с наличием геморрагических осложнений в течение 18 месяцев терапии варфарином уровень АТИФ менее 90% ассоциируется с 4–6-кратным увеличением риска спонтанных (беспричинных) кровотечений и кровотечений на фоне терапевтических значений МНО (2,0–3,0).
2. Наше пилотное исследование продемонстрировало необходимость дальнейших проспективных исследований в этом направлении. ■

### Литература

1. Schulman S., Beyth R. J., Kearon C. et al. Hemorrhagic complication of anticoagulant and thrombolytic treatment. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8 th edition) // Chest. 2008; 133: 257 S-298 S.
2. Панченко Е. П., Кропачева Е. С. Профилактика тромбозов у больных мерцательной аритмией // М.: МИА, 2007: 140 с.
3. Kearon C., Akl E. A., Comerota A. J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012; 141 (Suppl): e419S-e494S.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий // Флебология. 2010; 4 (1): 4–37.
5. Fihn S. D., McDonnell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study // Ann Intern Med. 1993; 118: 511–520.
6. Bajzar L., Nesheim M. E., Tracy P. B. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent // Blood. 1996; 88: 2093–2100.
7. Hendriks D., Scharpe S., van Sande M., Lommaert M. P. Characterisation of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N // J Clin Chem Clin Biochem. 1989; 27: 277–285.
8. Campbell W., Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits // Biochem Biophys Res Commun. 1989; 162: 933–939.
9. Eaton D. L., Malloy B. E., Tsai S. R. et al. Isolation, molecular-cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase-B from human plasma // J Biol Chem. 1991; 266: 21833–21838.
10. Bajzar L., Manuel R., Nesheim M. E. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor // J Biol Chem. 1995; 270: 14477–14484.
11. Crawley J. T. B., Zanardelli S., Chion C. K. N. K., Lane D. A. The central role of thrombin in hemostasis // J Thromb Haemost. 2007; 5 (suppl. 1): 95–101.
12. van Tilburg N. H., Rosendaal F. R., Bertina R. M. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis // Blood. 2000; 95: 2855–2859.
13. Eichinger S., Schonauer V., Weltermann A. et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism // Blood. 2004; 103: 3773–3776.
14. Foley J. H., Nesheim M. E., Rivard G. E., Brummel-Ziedins K. E. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation and bleeding in haemophilia A // Haemophilia. 2012; 18 (3): e316–e322.

# Ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики у пациентов с артериальной гипертензией

А. В. Мелехов<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Е. Е. Рязанцева

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

**Резюме.** Исследование HOT (Hypertension Optimal Treatment, 1998) показало, что прием ацетилсалициловой кислоты пациентами с артериальной гипертензией снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и инфарктов миокарда. Результаты исследования HOT и его субанализа уже были включены в обновленные рекомендации по лечению артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, первичная профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, исследование HOT.

**Abstract.** As HOT research has shown that taking acetylsalicylic acid by patients with arterial hypertension (AH) reduced the risk of development of cardiovascular complications and myocardial infarction. Research results and the results of its subanalysis have been already accounted for in renewed recommendations on AH treatment.

**Keywords:** acetylsalicylic acid, arterial hypertension, essential hypertension, primary prophylaxis, cardiovascular complications, HOT research.

**И**стинную распространенность артериальной гипертензии (АГ) оценить сложно, по разным оценкам она составляет 30–45% в общей популяции с тенденцией к увеличению с возрастом. Согласно обновленным рекомендациям по лечению АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2013 г., на протяжении последних десятилетий были отмечены положительные изменения в уровне среднего артериального давления (АД) в различных странах, однако стойкой тенденции к уменьшению его значений зафиксировано не было [1].

Недостаток информации о частоте и выраженности АГ стал причиной использования так называемых «суррогатов» для оценки распространенности АГ [2]. Считается, что одним из наиболее информативных «суррогатов» является смертность от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), так как на данный момент АГ является наиболее значимым состоянием, на фоне которого развивается инсульт. Была доказана сильная корреляция между распространенностью АГ и смертностью

от ОНМК [3]. При оценке Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) смертности от инсульта было выявлено, что в странах Западной Европы в последнее время наблюдается тенденция к уменьшению распространенности АГ в отличие от стран Восточной Европы, где отмечен отчетливый рост количества смертей от ОНМК [4].

Таким образом, в настоящее время АГ остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), которое само по себе служит весомым фактором риска развития тяжелых, нередко фатальных осложнений.

Высокое АД, как причина развития серьезного поражения сердечно-сосудистой системы и почек, было описано в большом числе крупных наблюдательных исследований. Эти данные были подробно освещены в клинических рекомендациях ЕОК начиная с первых изданий [5, 6]. Офисное АД (АД, измеренное на приеме у врача или в стационаре) находится в прямой взаимосвязи с частотой развития многих сердечно-сосудистых событий (ССС), в т. ч. ОНМК, острый инфаркт миокарда (ОИМ), внезапная смерть, сердечная недостаточность и атеросклероз периферических артерий (АПА), а также выраженной почечной недостаточности [7, 8].

Эта взаимосвязь сохраняется во всех возрастных и этнических группах [9, 10].

Развитие осложнений у пациентов с АГ наблюдается как на фоне высоких цифр АД, так и при относительно низких цифрах (систолическое АД (САД) 110–115 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) 70–75 мм рт. ст.). Было показано, что у лиц старше 50 лет САД имеет большее прогностическое значение, чем ДАД [11]. Кроме того, пульсовое АД имеет дополнительное значение у пожилых людей, а пациенты с изолированной систолической АГ имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [1].

Необходимо отметить, что большее значение в определении риска осложнений и прогноза пациентов имеют амбулаторные значения АД (самостоятельное измерение АД и суточное мониторирование АД), так как они более объективно отражают истинный уровень АД пациента в условиях его привычного образа жизни.

Связь АД с заболеваемостью и смертностью от ССЗ сильно варьирует в зависимости от наличия дополнительных факторов риска. Огромное значение имеют метаболические расстройства (нарушения углеводного, липидного обмена, гиперурикемия), тесно связанные с АГ [1].

<sup>1</sup> Контактная информация:  
avmelekhov@gmail.com

Таблица 1

## Влияние сочетания факторов риска на 10-летнюю вероятность развития сердечно-сосудистых событий

Возраст, лет	Пол	Общий холестерин, ммоль/л	САД, мм рт. ст.	Курение	Риск, %
60	Ж	8	120	Нет	2
60	Ж	7	140	Да	5
60	М	6	160	Нет	8
60	М	5	180	Да	21

Таблица 2

## Исследование HOT: частота развития сердечно-сосудистых событий в группах АСК и плацебо

Вид события	Число событий	События/1000 пациенто-лет	P	Относительный риск (95% ДИ)
<b>Большие ССС</b>				
АСК	315	8,9	0,03	0,85 (0,73–0,99)
Плацебо	368	10,5		
<b>Большие ССС, в т. ч. бессимптомный ОИМ</b>				
АСК	388	11,1	0,17	0,91 (0,79–1,04)
Плацебо	425	12,2		
<b>ОИМ</b>				
АСК	82	2,3	0,002	0,64 (0,49–0,85)
Плацебо	127	3,6		
<b>ОИМ, в т. ч. бессимптомные</b>				
АСК	157	4,4	0,13	0,85 (0,69–1,05)
Плацебо	184	5,2		
<b>ОНМК</b>				
АСК	146	4,1	0,88	0,98 (0,78–1,24)
Плацебо	148	4,2		
<b>Сердечно-сосудистая смертность</b>				
АСК	133	3,7	0,65	0,95 (0,75–1,2)
Плацебо	140	3,9		
<b>Общая смертность</b>				
АСК	284	8	0,36	0,93 (0,79–1,09)
Плацебо	305	8,6		

На протяжении длительного времени рекомендации по лечению АГ были направлены на снижение цифр АД, что считалось единственной или одной из главных целей, определяющих как необходимость, так и вид выбранной терапии. Этот подход был основан на том, что снижение АД само по себе, вне зависимости от того, какими методами оно достигнуто, позволяет в значительной степени уменьшить риск ССС. Однако в 1994 г. ЕОК, Европейское общество гипертензии (ЕОГ) и Европейское общество атеросклероза (ЕОА) разработали рекомендации по профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) в клинической практике. В них было отмечено, что всем пациентам должны проводиться мероприятия по предотвращению ИБС и ее аналогов в соответ-

ствии с общим сердечно-сосудистым риском (ССР). В настоящее время этот подход принят повсеместно и включен в рекомендации ЕОК по лечению АГ 2003, 2007, 2013 гг. [1, 5, 6]. Эта концепция основана на том факте, что лишь небольшая доля пациентов с АГ имеют изолированное повышение АД — основная масса больных имеет дополнительные факторы ССР. Кроме того, при наличии сопутствующей патологии АД и другие факторы ССР могут взаимно усиливать друг друга, при этом итоговый ССР будет больше суммы рисков при каждом из состояний. В результате у пациентов с высоким ССР стратегия гипотензивной терапии может сильно отличаться от лиц с низким риском. Таким образом, терапевтический подход должен быть основан как на определении сте-

пени повышения АД, так и на оценке общего ССР [1].

Определение степени общего ССР не составляет трудностей в отдельных популяциях пациентов, в т. ч. с анамнезом ССЗ, сахарным диабетом, врожденным пороком сердца или при наличии одного из факторов риска (ФР). При всех описанных состояниях ССР оценивается как высокий или очень высокий, что требует интенсивных мероприятий по снижению риска. Однако большое количество пациентов с АГ нельзя отнести ни к одной из указанных категорий. В таких случаях для определения ССР требуется использование специальных моделей [1].

На основании больших европейских когортных исследований была разработана модель SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Эта общеизвестная модель позволяет установить риск смерти от ССЗ в течение 10 лет и включает в себя оценку возраста, пола, курения, уровня общего холестерина и САД [12]. В табл. 1 приведены примеры, из которых видно, что в зависимости от комбинации этих факторов люди одного возраста могут иметь принципиально разный прогноз.

Отдельное внимание при оценке ССР следует уделять выявлению поражения органов-мишеней, так как возникающие при АГ бессимптомные нарушения функционирования отдельных органов сигнализируют о прогрессии сердечно-сосудистого континуума, что в значительной степени ухудшает прогноз даже при малом количестве ФР [1].

Таким образом, предотвращение ССЗ у пациентов с АГ представляет собой комплексную задачу, которая включает в себя не только необходимость снижения АД, но и воздействие на дополнительные ФР. Методами ее решения являются мероприятия по изменению образа жизни, а также назначение дополнительных лекарственных препаратов, в том числе сахароснижающих средств при нарушениях углеводного обмена, гиполипидемических препаратов при дислипидемиях (прежде всего, статинов), а также антиагрегантов.

В 2009 г. был опубликован крупный метаанализ, посвященный вторичной профилактике ССЗ, в котором было выявлено, что назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) ведет к абсолютному снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), при этом большие кровотечения наблюдаются относительно редко [13]. Однако при первичной профилактике соотношение

Таблица 3

## Исследование HOT: частота геморрагических осложнений в группе АСК и плацебо

События	АСК (n = 9399)	Плацебо (n = 9391)	Отношение рисков, p
<b>Фатальные кровотечения</b>			
Всего	7	8	
Желудочно-кишечные	5	3	
Внутричерепные	2	3	
Другие		2	
<b>Нефатальные кровотечения</b>			
Всего	129	70	1,8, p < 0,01
Желудочно-кишечные	72	34	
Внутричерепные	12	12	
Носовые	22	12	
Другие	23	12	
<b>Малые кровотечения</b>			
Всего	156	87	1,8, p < 0,01
Желудочно-кишечные	30	18	
Пурпура	66	24	
Носовые	45	25	
Другие	15	20	

вреда и пользы не столь значительное: абсолютное уменьшение частоты ССО лишь немного превосходит частоту развития больших кровотечений. Однако в отдельных группах пациентов при первичной профилактике наблюдается более выраженный эффект АСК. И хотя завершённые к настоящему моменту исследования пациентов с сахарным диабетом пока не показали достоверного преимущества антиагрегантной терапии, при субанализе исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment, 1998) было выявлено, что назначение АСК в значительной степени уменьшало частоту ССЗ и смерти у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [14]. Наилучшие результаты наблюдались у больных с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В этой группе риск кровотечения был умеренным в сравнении с высокой эффективностью по предотвращению развития ССЗ [15].

В ходе исследования HOT впервые была предпринята попытка изучить, какое влияние на развитие ССЗ оказывает назначение АСК у пациентов с АГ [14]. Было набрано 18790 пациентов из 26 стран в возрасте 50–80 лет (средний возраст 61,5 лет) с АГ и ДАД 100–115 мм рт. ст. (в среднем 105 мм рт. ст.). Из них 9399 больным была назначена АСК в дозе 75 мг в сутки, а 9391 получали плацебо. В результате было показано, что АСК снижала риск развития больших ССС (нефатальный ОИМ, нефатальное ОНМК, сердечно-сосудистая смерть) на 15% (p = 0,03) а инфарктов миокарда — на 36% (p = 0,02). При этом положительного профилактического действия в отношении ОНМК не наблюдалось (табл. 2).

Всего было зарегистрировано 129 нефатальных кровотечений в группе АСК и 70 в группе плацебо, фатальные же наблюдались всего у 7 и 8 пациентов соответственно (табл. 3).

Исследование эффективности низких доз АСК в сравнении с плацебо у пациентов с контролируемой АГ позволило доказать положительное действие препарата на развитие фатальных и нефатальных ОИМ, частота которых снизилась на 36%, что позволяет предотвратить 1,5 случая ОИМ на 1000 пролеченных пациентов в 1 год (2,5 ОИМ на 1000 пациентов с сахарным диабетом) в дополнение к эффекту от самой гипотензивной терапии. Это достигается без увеличения риска ОНМК, которые наблюдались в группах АСК и плацебо с одинаковой частотой. Кроме того,

значительный положительный эффект наблюдался в отношении больших ССС, частота которых была снижена на 15%. Также на фоне приема АСК у пациентов с АГ была выявлена статистически незначимая тенденция к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. В отношении бессимптомных ОИМ профилактический эффект менее выражен, однако авторы предлагают рассматривать бессимптомный ОИМ как более мягкий вариант предотвращенного симптомного ОИМ.

Несмотря на то, что число фатальных кровотечений было одинаковым в группе АСК и плацебо, общая частота кровотечений (в основном, желудочно-кишечных и носовых) была в 1,8 раза

выше в группе Аспирина, p < 0,01. И число кровотечений на фоне АСК в исследовании HOT не превосходило таковое в исследованиях по вторичной профилактике на тех же дозах АСК.

Преимущества антиагрегантной терапии АСК были показаны у пациентов с хорошо контролируемой АГ, поэтому эти результаты нельзя распространять на больных с нестабильным АД. Для снижения вероятности геморрагического инсульта перед началом антиагрегантной терапии необходимо подобрать адекватную гипотензивную терапию.

Для того чтобы внедрить результаты HOT в клиническую практику, было проведено дополнительное исследова-

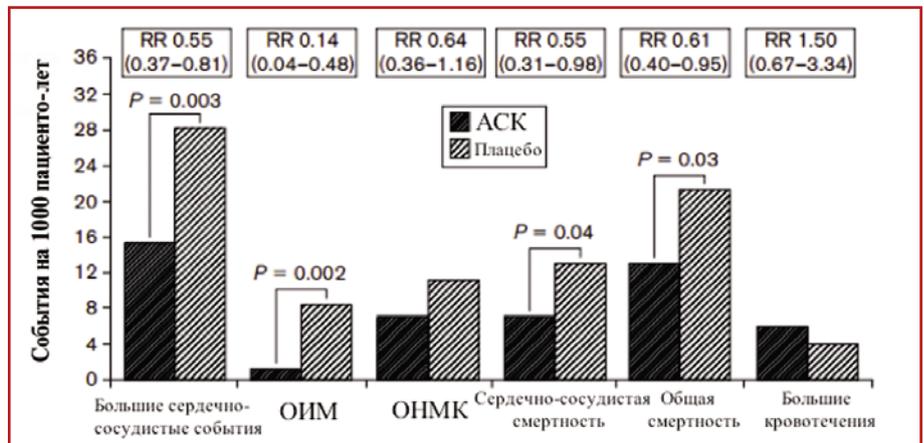


Рис. Эффективность приема АСК у пациентов с повышенным уровнем сывороточного креатинина (> 115 мкмоль/л). По вертикальной оси — события на 1000 пациентов/лет; RR — относительный риск (95% доверительный интервал); ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения [16]

Таблица 4

## Распределение пациентов в исследовании HOT в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска и наличия других факторов риска

Группы риска	Количество пациентов, %
Низкий риск	0
Умеренный риск	9400 (50%)
Высокий риск	3795 (20,2%)
Очень высокий риск	5596 (29,8%)
Женский пол	8883
Старше 65 лет	5987
Курильщики	2983
Общий холестерин > 6,8 ммоль/л	4380
Креатинин > 150 ммоль/л	1367
Сахарный диабет	1501
Установленная ИБС	3080
САД: < 160 мм рт. ст.	4675
160–180 мм рт. ст.	10001
> 180 мм рт. ст.	4114
ДАД: < 104 мм рт. ст.	7346
104–107 мм рт. ст.	5590
> 107 мм рт. ст.	5854

ние (субанализ) [16] с целью определить, какие группы пациентов получают наибольшую пользу от назначения АСК. Больные, включенные в исследование, были разделены в соответствии со степенью общего риска согласно шкале ВОЗ, а также другими факторами риска, представленными в табл. 4.

Это исследование показало, что достоверное преимущество терапии АСК наблюдалось в подгруппе пациентов с уровнем креатинина более 150 ммоль/л. В этой группе относительный риск (ОР) больших ССС составил 0,595 (95% ДИ 0,387–0,913), ОР ОИМ — 0,193 (95% 0,056–0,670). На рис. показано, что у пациентов с повышенным уровнем креатини-

на на фоне терапии АСК наблюдается значимое снижение частоты развития больших ССС (на 86%), ОИМ (на 86%), сердечно-сосудистой (на 45%) и общей (на 39%) смертности. Кроме того, отмечена статистически незначимая тенденция к уменьшению частоты ОНМК.

Количество фатальных ОИМ в исследовании HOT было невелико и поэтому отдельно не оценивалось.

Субанализ влияния АСК на частоту развития фатальных и нефатальных кровотечений не выявил значимых различий между подгруппами, а значит, геморрагические осложнения на фоне терапии АСК возникали случайным образом, независимо от базового уровня ССР.

Также были оценены абсолютные польза (уменьшение частоты больших ССС и ОИМ) и риск (увеличение риска кровотечений) на фоне лечения АСК. Более выраженное уменьшение числа больших ССС, чем в целом в исследовании, отмечалось в подгруппе пациентов с высоким и очень высоким риском, с базовым САД более 180 мм рт. ст. или базовым ДАД более 107 мм рт. ст. и у пациентов с высоким уровнем креатинина (табл. 5).

Кроме того, в перечисленных подгруппах наблюдалось уменьшение частоты развития ОИМ. В противоположность этому риск больших кровотечений составлял 1,0–2,0 (в среднем, 1,4) кровотечения/1000 пациенто-лет и не зависел от базового ССР и САД/ДАД на момент включения в исследование.

В абсолютных значениях применение низких доз АСК для первичной профилактики ССО показало умеренную эффективность и позволяло предотвратить только 1,6 большого ССС на 1000 пациенто-лет; т. е. для предотвращения одного события необходимо пролечить 176 пациентов в течение 3,8 года. Однако у пациентов с высоким и очень высоким риском, а также с высоким АД на момент включения использование Аспирина сопровождалось значимым преимуществом (предотвращение 3,1–3,3 ССС/пациенто-лет); в этих подгруппах для предотвращения события необходимо пролечить всего 82–91 пациента в течение 3,8 года. Самое значимое преимущество от терапии АСК было выявлено в подгруппе больных с уровнем креатинина > 150 ммоль/л, в которой назначение препарата позволяло предотвратить 13 больших ССС/1000 пациенто-лет (7 из которых — сердечно-сосудистая

Таблица 5

## Эффект приема АСК на развитие сердечно-сосудистых событий в разных группах пациентов

Группы риска	Пациенты (n)		События (n)		События на 1000 пациенто-лет		Абсолютное уменьшение риска на 1000 пациенто-лет	Относительный риск (95% ДИ)
	АСК	Плацебо	АСК	Плацебо	АСК	Плацебо		
Все пациенты	9399	9391	315	368	8,9	10,5	1,6	0,85 (0,73–0,99)
Высокий и очень высокий риск	4699	4691	201	252	11,5	14,7	3,2	0,78 (0,65–0,94)
Умеренный риск	4700	4700	114	113	6,4	6,4	0	1,00 (0,77–1,30)
САД > 180 мм рт. ст.	2005	2109	92	120	12,3	15,4	3,1	0,80 (0,61–1,05)
САД 160–180 мм рт. ст.	5083	4918	170	190	8,9	10,4	1,5	0,86 (0,70–1,06)
САД < 160 мм рт. ст.	2311	2364	53	58	6,1	6,5	0,4	0,94 (0,65–1,36)
ДАД > 107 мм рт. ст.	2964	2890	91	124	8,1	11,5	3,3	0,71 (0,54–0,93)
ДАД 104–107 мм рт. ст.	2831	2759	103	109	9,7	10,7	0,9	0,91 (0,70–1,19)
ДАД < 104 мм рт. ст.	3604	3742	121	135	9,0	9,7	0,7	0,93 (0,73–1,19)
Креатинин > 150 ммоль/л	681	686	38	69	15,4	28,2	12,9	0,55 (0,37–0,81)



Реклама

# КАРДИОМАГНИЛ®

*Дарим вам время*

**Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования**

- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния снижает ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка\*
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам:
  - ацетилсалициловая кислота 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг
  - ацетилсалициловая кислота 150 мг + магния гидроксид 30,39 мг



\* РМЖ, Т 17, №9, 2009 г., Верткин А. Л. «Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов АСК у пациентов с ИБС» с. 1–6.

**Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата. Показания к применению:** профилактика ССЗ при наличии факторов риска, тромбоза кровеносных сосудов, тромбоэмболии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; бронхиальная астма, индуцированная приёмом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжёлая почечная недостаточность; беременность (I и III триместры); период лактации; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки проглатывают целиком, заливая водой. Таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. Первичная профилактика ССЗ, при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, АГ, ожирение, курение, пожилой возраст) – 1 таблетка 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах – 1 таблетка, содержащего АСК в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие:** аллергические реакции, тошнота, изжога, болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышенная кровоточивость. **С осторожностью:** при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печёночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. **Полная информация по препарату в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, тел./факс +7 (495) 933 5511. Рег. уд. П № 013875/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: февраль 2014 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

смерть), а для предотвращения одного события требуется пролечить только 22 пациента в течение 3,8 года.

Так как развитие кровотечений не зависело от ССР, преимущества назначения АСК очевидно превосходят риск у пациентов в подгруппе с высоким базовым ССР.

Таким образом, в ходе субанализа был сделан вывод, что терапия АСК в качестве первичной профилактики у пациентов с АГ обладает преимуществом в тех случаях, когда несмотря на адекватную гипотензивную терапию у больного сохраняется высокий риск ССС (на уровне 11–15 событий/1000 пациенто-лет). На основании этого исследователи предложили включить в рекомендации информацию о том, что низкие дозы АСК показаны пациентам с умеренным повышением уровня креатинина, а также она может быть рассмотрена в случае высокого и очень высокого общего ССР или у больных с более высоким уровнем АД. Как только ССР снижается за счет интенсивной гипотензивной терапии, абсолютная польза от назначения АСК уменьшается, тогда как абсолютный риск геморрагических осложнений (кроме, возможно, внутричерепных кровоизлияний) остается прежним независимо от достигнутого уровня АД.

Результаты исследования HOT и, в частности, его субанализа вскоре были включены в обновленные рекомендации по лечению АГ. В настоящее время, согласно европейским рекомендациям [1], АСК может быть назначена только в случае достижения целевого АД. Антиагрегантная терапия, преимущественно низкодозовая, должна проводиться всем пациентам с ССЗ в анамнезе (класс IA), а также рассматриваться у пациентов со сниженной почечной функцией или высоким ССР (класс IIA–B). Применение АСК не рекомендуется у больных с низким и средним риском, так как в этом случае преимущество от лечения не превосходит его отрицательные эффекты (класс IIIA). Необходимо отметить, что, по данным последнего метаанализа, при первичной профилактике низкими дозами АСК наблюдалось уменьшение онкологической заболеваемости и общей смертности [17].

Отечественные рекомендации, основанные на европейских, также предлагают применять АСК в низких дозах (75–150 мг в сутки) после перенесенного ОИМ, ОНМК или транзиторной ишемической атаки, если нет угрозы кровотечения [18]. Субанализ исследования HOT

здесь также находит свое отражение: низкая доза АСК показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ [18]. Отмечено, что польза от снижения риска ССО при использовании АСК превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска геморрагического ОНМК лечение АСК следует начинать только после достижения целевых цифр АД [18].

В то же время американские рекомендации по профилактике ССЗ [19] предлагают назначать АСК в дозе 75–100 мг в сутки всем пациентам старше 50 лет без признаков ССЗ (уровень 2B). При этом в комментариях отмечается, что влияние АСК на общую смертность в 10-летний период незначительно и не зависит от уровня ССР. У пациентов с умеренным и высоким риском польза от снижения риска ОИМ на фоне терапии нивелируется повышением риска больших кровотечений. Вне зависимости от степени риска нет смысла от длительного назначения пациенту препарата, польза от которого мало ощутима. Таким образом, АСК, вероятно, следует назначать только тем пациентам, у которых предотвращение ОИМ значительно важнее, чем опасность геморрагических осложнений. ■

#### Литература

1. *Mancia G.* et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens.* 2013. 31 (7): p. 1281–357.
2. *Costanzo S.* et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction — the impact of migration as a model of gene-environment interaction project // *J Hypertens.* 2008. 26 (12): p. 2303–2311.
3. *Wolf-Maier K.* et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States // *JAMA.* 2003. 289 (18): p. 2363–2369.
4. *Redon J.* et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure // *Eur Heart J.* 2011. 32 (11): p. 1424–1431.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J Hypertens.* 2003. 21 (6): p. 1011–1053.
6. *Mansia G.* et al. ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the

European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Blood Press.* 2007. 16 (3): p. 135–232.

7. *Britton K.A., Gaziano J.M., Djousse L.* Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians // *Eur J Heart Fail.* 2009. 11 (12): p. 1129–1134.
8. *Kalaitzidis R.G., Bakris G.L.* Prehypertension: is it relevant for nephrologists? // *Kidney Int.* 2010. 77 (3): p. 194–200.
9. *Lawes C.M.* et al. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis // *Hypertension.* 2003. 42 (1): p. 69–75.
10. *Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J.* Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study // *Am J Hypertens.* 2007. 20 (3): p. 338–341.
11. *Vishram J.K.* et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project // *Hypertension.* 2012. 60 (5): p. 1117–1123.
12. *Conroy R.M.* et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur Heart J.* 2003. 24 (11): p. 987–10–03.
13. Antithrombotic Trialists, C. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2009. 373 (9678): p. 1849–1860.
14. *Hansson L.* et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // *Lancet.* 1998. 351 (9118): p. 1755–1762.
15. *Zanchetti A.* et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk // *J Hypertens.* 2002. 20 (11): p. 2301–2307.
16. *Jardine M.J.* et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial // *J Am Coll Cardiol.* 2010. 56 (12): p. 956–965.
17. *Rothwell P.M.* et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials // *Lancet.* 2012. 379 (9826): p. 1602–1612.
18. *Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А.* Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // *Системные гипертензии.* 2010. № 3. С. 5–27.
19. *Vandvik P.O.* et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. 141 (2 Suppl): p. e637S–68S.

# Нарушения калий-магниевого гомеостаза в клинической практике: коррекция сбалансированным раствором калия и магния аспарагината

Н. И. Гапонова\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

В. Р. Абдрахманов\*, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Кадышев\*\*, кандидат медицинских наук

А. Ю. Соколов\*\*

\* ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. С. Евдокимова МЗ РФ, Москва

\* СС и НМП им. А. С. Пучкова, Москва

**Резюме.** Представлены факторы риска, клинические проявления и диагностика гипокалиемии и гипомагниемии. Показана эффективность сбалансированного раствора калия и магния аспарагината при оказании неотложной медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда, нарушениями сердечного ритма, интоксикацией.

**Ключевые слова:** водно-электролитный баланс, гипокалиемия, гипомагниемия, калия и магния аспарагинат, лечение, скорая медицинская помощь.

**Abstract.** Risk factors, clinical manifestations and diagnostics of hypokaliemia and hypomagnesemia are described. Effectiveness of balanced solution of magnesium and potassium salt a in emergency care to patients with acute myocardial infarction, cardiac rhythm disturbance, intoxication is shown.

**Keywords:** water-electrolytic balance, hypokaliemia, hypomagnesemia, magnesium and potassium salt, treatment, emergency care.

**К**линические ситуации, при которых развиваются нарушения водно-электролитного равновесия, достаточно распространены [1–3]. Сопровождая большое число заболеваний и повреждений организма, указанные нарушения требуют своевременного выявления и лечения. Среди ионов, играющих наиболее значительную роль в патогенезе дизэлектролитемии, следует выделить основные катионы — калий и магний.

## Калий и его роль в организме

Калий относится к числу важнейших внутриклеточных макроэлементов. Примерно 98% калия сосредоточено внутри клеток организма. Основным механизмом поддержания баланса между внутри- и внеклеточным калием

является натрий-калиевый насос, расположенный в наружной мембране клеток. Ионы калия активно участвуют в поддержании гомеостаза, особенно в критических ситуациях. Благодаря нормальному балансу калия поддерживается биологическая активность клеток, а также нервно-мышечная возбудимость и проводимость. В свою очередь, дисбаланс калия приводит к нарушению процессов поляризации и деполяризации клеточных мембран.

## Гипокалиемия

Гипокалиемия развивается при снижении концентрации ионов калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л.

Факторы, способствующие гипокалиемии:

- недостаточное поступление калия после операций на желудочно-кишечном тракте, на фоне длительного парентерального питания, лечения ионообменными смолами и др.;

- повышенные потери калия с рвотой, аспирацией желудочного содержимого, диареей, через кишечные свищи и др.;
- повышенные потери калия с мочой при гиперальдостеронизме, сердечной недостаточности, циррозе печени с асцитом, синдроме Иценко–Кушинга, нефротическом синдроме и других поражениях почек, протекающих с полиурией и др.;
- алкалоз (метаболический, дыхательный);
- длительное применение диуретиков, кортикостероидов;
- диабетическая кома.

## Клинические проявления гипокалиемии

Клинические проявления гипокалиемии следующие:

- психоневрологические расстройства: депрессия, парестезии, спазм мышц нижних конечностей, гипорефлексия, мышечная слабость, адинамия;
- сердечно-сосудистые нарушения: угнетение сократительной функции

<sup>1</sup> Контактная информация:  
nade-gaponova@yandex.ru

миокарда, снижение уровня артериального давления, нарушения сердечного ритма (экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий);

- желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, парез кишечника.

Тяжесть клинических проявлений зависит от выраженности и скорости развития гипокалиемии. Снижение концентрации ионов калия в сыворотке крови ниже 2,5 ммоль/л чревато развитием жизнеугрожающей слабости дыхательных мышц. Выраженная гипокалиемия может вызвать разрушение клеточных мембран, которое приводит к острому некрозу скелетных мышц [2]. Прежде всего, дефицит калия воздействует на мускулатуру нижних конечностей, вплоть до квадроплегии, за ней следуют мышцы туловища и дыхательные мышцы [2].

Вместе с тем даже умеренная гипокалиемия может способствовать ухудшению функционирования гладкой мускулатуры, что нередко проявляется в паралитической непроходимости кишечника. Результатом гипокалиемии также является увеличенная выработка аммиака почками.

На фоне гипокалиемии резко возрастает электрическая нестабильность миокарда. В результате ранней деполаризации и задержки реполяризации желудочков значительно увеличивается вероятность развития жизнеугрожающих аритмий, включая фибрилляцию желудочков.

При гипокалиемии повышается связывание сердечных гликозидов с  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазой мембраны кардиомиоцитов, что может приводить к потенцированию аритмогенного действия сердечных гликозидов [4].

#### **Диагностика гипокалиемии**

Диагностическими тестами гипокалиемии служат:

- концентрация калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л;
- метаболический алкалоз при исследовании кислотно-щелочного равновесия (наиболее характерный сдвиг рН при гипокалиемии, обусловленной потерей калия при назогастральном зондировании, применении диуретических препаратов, а также при гиперальдостеронизме);
- характерные изменения на ЭКГ — снижение сегмента ST ниже изолинии, уплощение или инверсия зубцов T, увеличение амплитуды

волны U, удлинение интервала QT-U (но не QT).

#### **Магний и его роль в организме**

Магний — универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов, протекающих в клетках организма. Он является метаболическим кофактором во многих ферментативных реакциях, в частности, связанных с утилизацией энергии организмом. Особенно магний важен для нормального функционирования клеток миокарда и ЦНС, так как принимает участие в рецепторных образованиях, поддерживающих процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях для образования молекул АТФ и адекватной работы трансмембранного ионного насоса [5]. Важно подчеркнуть, что магний участвует в контроле баланса внутриклеточного калия, поскольку именно ионы магния обеспечивают нормальное функционирование  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазного мембранного насоса, активируемого ферментом  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазой [6].

Обеспечивая внутриклеточный баланс электролитов, магний тем самым способствует нормализации тонуса сосудов и предотвращает электрическую нестабильность клеток.

#### **Гипомагниемия**

Гипомагниемия, как правило, развивается при снижении концентрации ионов магния в сыворотке крови ниже 0,5 ммоль/л.

Факторы, способствующие гипомагниемии, следующие:

- повышенные потери через желудочно-кишечный тракт при рвоте, диарее;
- повышенная потребность в магнии при стрессах, беременности, алкоголизме и т. д.;
- эндокринные нарушения — тиреотоксикоз, гиперпаратиреозидизм, гиперальдостеронизм;
- недостаточное поступление магния в организм (голодание, синдром мальабсорбции, язвенный колит, состояние после желудочно-кишечных операций);
- повышенная потеря ионов магния при терапии диуретиками, цисплатином, циклоспорином, верапамилом, аминогликозидами, тикарцилином.

Ведущими причинами гипомагниемии являются потеря магния через желудочно-кишечный тракт и почки.

Поскольку магний преимущественно всасывается в тонкой кишке, воспалительный процесс в кишечнике, нарушения абсорбции, диарея способствуют развитию этого состояния [2]. Недоедание, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем, ограничивает поступление магния в организм и предрасполагает к хронической диарее. У алкоголиков проблема гипомагниемии бывает особенно острой, потому что магний является фактором для эффективного действия тиамина [7].

При панкреатите также развивается дефицит магния, обусловленный потерей катиона с рвотой, повышенной продукцией альдостерона вследствие гиповолемии [8].

Заболевания почек практически всегда сопровождаются потерей ионов магния. Наиболее часто гипомагниемия развивается при применении мочегонных препаратов (тиазиды, салуретики и осмотические диуретики). Аминогликозиды, циклоспорин, амфотерицин В и препараты платины усугубляют потери магния. Показано, что у 90% онкологических больных на фоне применения цисплатина развивается выраженный дефицит магния [9].

Следует подчеркнуть, что гипомагниемия, усиливая выход ионов калия из клеток, может провоцировать гипокалиемию. Основной причиной зависимости дефицита калия от магниевой недостаточности считают расстройство работы натрий-калиевого насоса (из-за истощения запасов магний-зависимой  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы), накапливающего ионы калия внутри клеток [10]. В связи с этим восполнение запасов магния способствует нормализации внутриклеточного содержания ионов калия [11, 12].

#### **Клинические проявления гипомагниемии**

Клинические проявления гипомагниемии следующие:

- психоневрологические: тревожно-депрессивные состояния, головокружение, гиперрефлексия, судороги;
- сердечно-сосудистые: электрическая нестабильность миокарда с развитием аритмий (экстрасистолия, желудочковая тахикардия, пируэтная тахикардия, фибрилляция желудочков);
- респираторные: ларингоспазм, бронхоспазм;
- желудочно-кишечные: пилороспазм, расстройства стула, боль в животе, тошнота, рвота;

Состав КМА			
Вещества, содержание в 1 л раствора			
Калия гидроксид, г	Магния оксид, г	D, L-аспарагиновая кислота, г	Ксилит, г
3,854	1,116	15,16	16,7

• акушерские: эклампсия, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды.

С дефицитом магния также ассоциируется наиболее серьезное акушерское осложнение, которое принято обозначать как «синдром внезапной смерти новорожденных» [13].

В общей клинической практике чаще всего наблюдаются нервно-мышечные и кардиальные проявления гипомagneмии. При обследовании пациентов выявляются положительные симптомы Труссо и Хвостека, отмечаются судороги и размашистый тремор, разнообразных нарушения сердечного ритма.

#### Диагностика гипомagneмии

Диагностическими признаками гипомagneмии служат:

- концентрация ионов магния в сыворотке крови менее 0,5 ммоль/л;
- ЭКГ-изменения:
  - длинный уплощенный зубец Т;
  - увеличение амплитуды волны U;
  - увеличение продолжительности интервала QT;
  - желудочковые аритмии (экстрасистолия, «хаотическая» полиморфная желудочковая тахикардия (torsade de pointes)).

Симптом Хвостека — поколачивание перкуSSIONным молоточком впереди ушной раковины приводит к сокращению мышц века, а иногда и верхней губы.

Симптом Труссо — при сжатии середины плеча, например, манжеткой тонометра, давление в которой выше систолического АД примерно на 20 мм рт. ст., появляются тонические судороги кисти («рука акушера»).

Симптом Труссо более практичен и специфичен в плане своевременного выявления нервно-мышечных нарушений.

В клинической практике, как правило, наблюдается сочетанный дисбаланс калия и магния, так как первичные расстройства обмена магния всегда сопровождаются развитием гипокальциемии. Гипокальциемия и гипомagneмия — обязательные проявления при критических состояниях, при обильной рвоте, диарее, алкогольной

интоксикации и т. д. В свою очередь калий-магниева недостаточность часто осложняется развитием резистентных к лекарственной терапии аритмий, особенно это касается больных с острыми воспалительными процессами в миокарде (миокардит) и различными проявлениями ИБС (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия). Патогенез нарушений функций сердечно-сосудистой системы при гипокальциемии и гипомagneмии может быть представлен следующим образом: стресс — повышенный выброс катехоламинов — гипоксия/ишемия — истощение запасов АТФ — угнетение АТФ-зависимых реакций, в том числе калий-натриевого насоса — изменение внутриклеточного соотношения основных ионов и проникновение в кардиомиоциты избыточного количества ионов натрия и кальция. Этот механизм универсален. В конечном итоге, именно увеличение внутриклеточной перегрузки ионами кальция чревато развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий, вплоть до фибрилляции желудочков.

#### Применение калия и магния аспарагината в клинической практике

С учетом значимости дефицита ионов калия и магния в развитии серьезных нарушений в организме очевидна необходимость своевременного выявления и коррекции электролитного дисбаланса. Наиболее предпочтительным является сочетание ионов калия и магния в одном препарате для достижения аддитивного эффекта. Для облегчения транспорта ионов калия и магния целесообразно также включать в раствор электролитов компоненты, способствующие проникновению этих ионов во внеклеточное пространство. К соединениям, способствующим проникновению ионов калия и магния в клетку, относится аспарагинат. Аспарагиновая кислота относится к активным аминокислотам, легко проникает в клетку и участвует в обмене белков и углеводов, в частно-

сти, в образовании пиримидиновых оснований и мочевины. Существуют D- и L-энантиомеры аспарагиновой кислоты.

D-энантиомеры неактивны для ферментных систем организма и практически не усваиваются, в то время как L-энантиомеры активно связывают ионы калия и магния и через собственную транспортную систему переносят их внутрь клетки. Повышая проницаемость клеточных мембран для калия и магния, L-аспарагинат положительно влияет на обменные процессы в клетках. При этом смесь калиевых и магниевых солей аспарагиновой кислоты улучшает метаболизм миокарда, активизирует анаболические процессы, обладает адаптационным эффектом. [14, 15].

Сбалансированным инфузионным препаратом, содержащим оптимальные дозы калия и магния, является калия и магния аспарагинат (КМА). К достоинствам КМА относится также отсутствие в растворе натрия и глюкозы. В качестве энергетического субстрата КМА содержит ксилит (табл.), что позволяет применять препарат у больных с сахарным диабетом [16].

Калия и магния аспарагинат широко используется в клинической практике, начиная с догоспитального этапа, в условиях оказания скорой медицинской помощи (СМП). Препарат успешно применяется бригадами СМП для эффективной коррекции гипокальциемии и гипомagneмии.

Основные показания к применению КМА (в составе комбинированной терапии):

- устранение дефицита калия и магния при различных проявлениях ИБС, включая острый инфаркт миокарда;
- устранение дефицита калия и магния при хронической сердечной недостаточности;
- нарушения сердечного ритма (тахикардия, экстрасистолия, включая аритмии вследствие интоксикации сердечными гликозидами). Убедительно показана эффективность растворов калия и магния

при остром инфаркте миокарда. Нормализация калий-магниевого гомеостаза способствует ограничению зоны некроза, оказывает антиаритмическое, антигипертензивное и реологическое действие [5].

Особенно значимо благоприятное влияние КМА при различных аритмиях. Это обстоятельство обусловлено тем, что ионы калия и магния сочетают в себе качества антиаритмиков I (мембраностабилизирующее действие) и IV (антагонист кальция) классов [14].

Следует подчеркнуть целесообразность введения КМА для купирования желудочковой тахикардии типа «пируэт», особенно у пациентов с удлинённым интервалом QT на электрокардиограмме [14].

Кроме того, отмечено, что благоприятное метаболическое и антигипоксическое действие препарата повышает эффективность лечения сердечной недостаточности [16].

Положительный эффект от введения растворов калия и магния выявлен у больных с острым инфарктом миокарда, имеющим противопоказания к проведению тромболитической терапии [5].

КМА успешно применяется при кардиохирургических вмешательствах — как на этапе подготовки к операциям, так и в послеоперационном периоде [17,18], а также для лечения и предупреждения реперфузионных аритмий при выполнении катетеризации сердца, стентирования или шунтирования поражённых коронарных артерий.

Большое значение сбалансированный препарат КМА имеет для стабилизации электролитного гомеостаза у больных, длительно принимающих диуретические препараты, а также для устранения кардиотоксического эффекта сердечных гликозидов, этанола и т. п.

#### Дозы и применение

Доза КМА подбирается индивидуально, в зависимости от показаний и выраженности дефицита калия и магния. Первоначальная доза составляет 250–500 мл раствора. Скорость введения — 15–45 капель в минуту, в зависимости от переносимости препарата.

Быстрое внутривенное введение или передозировка могут привести к развитию гиперкалиемии (парестезии, замедление внутривентрикулярной проводимости, нарушения сердечного ритма, асистолия) и гипермагни-

емии (жажда, гиперемия лица, артериальная гипотензия, угнетение дыхания). Указанные эффекты купируются внутривенным введением 10–20 мл 10% раствора кальция глюконата и проведением симптоматической терапии.

Противопоказаниями к введению препарата являются гиперкалиемия, гипермагниемия, гемолиз, олигурия (диурез < 30 мл/час) и анурия, дегидратация, атриовентрикулярная блокада I–III ст., шок, тяжёлая миастения, тяжёлое нарушение функции почек, декомпенсированный метаболический ацидоз, артериальная гипотензия, недостаточность коры надпочечников, болезнь Аддисона, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью — уточняя целесообразность введения, взвешивая соотношение пользы и риска, применяют КМА при метаболическом ацидозе, при риске возникновения отеков, при нарушении функции почек в случае невозможности регулярного контроля концентрации магния в сыворотке крови (по причине опасности кумуляции и повышения концентрации магния до токсического уровня), при выраженных нарушениях функции печени, пониженном уровне фосфатов в плазме крови, мочекаменной болезни, связанной с нарушениями обмена кальция и аммония фосфата, при беременности и лактации.

Одновременное применение КМА с калийсберегающими диуретическими средствами и/или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента может привести к гиперкалиемии и гипермагниемии.

#### Заключение

Таким образом, инфузионный раствор калия и магния аспарагинат (КМА), является высокоэффективным и обладающим высоким профилем безопасности препаратом, обеспечивающим сбалансированное восстановление калий-магниевого гомеостаза. ■

#### Литература

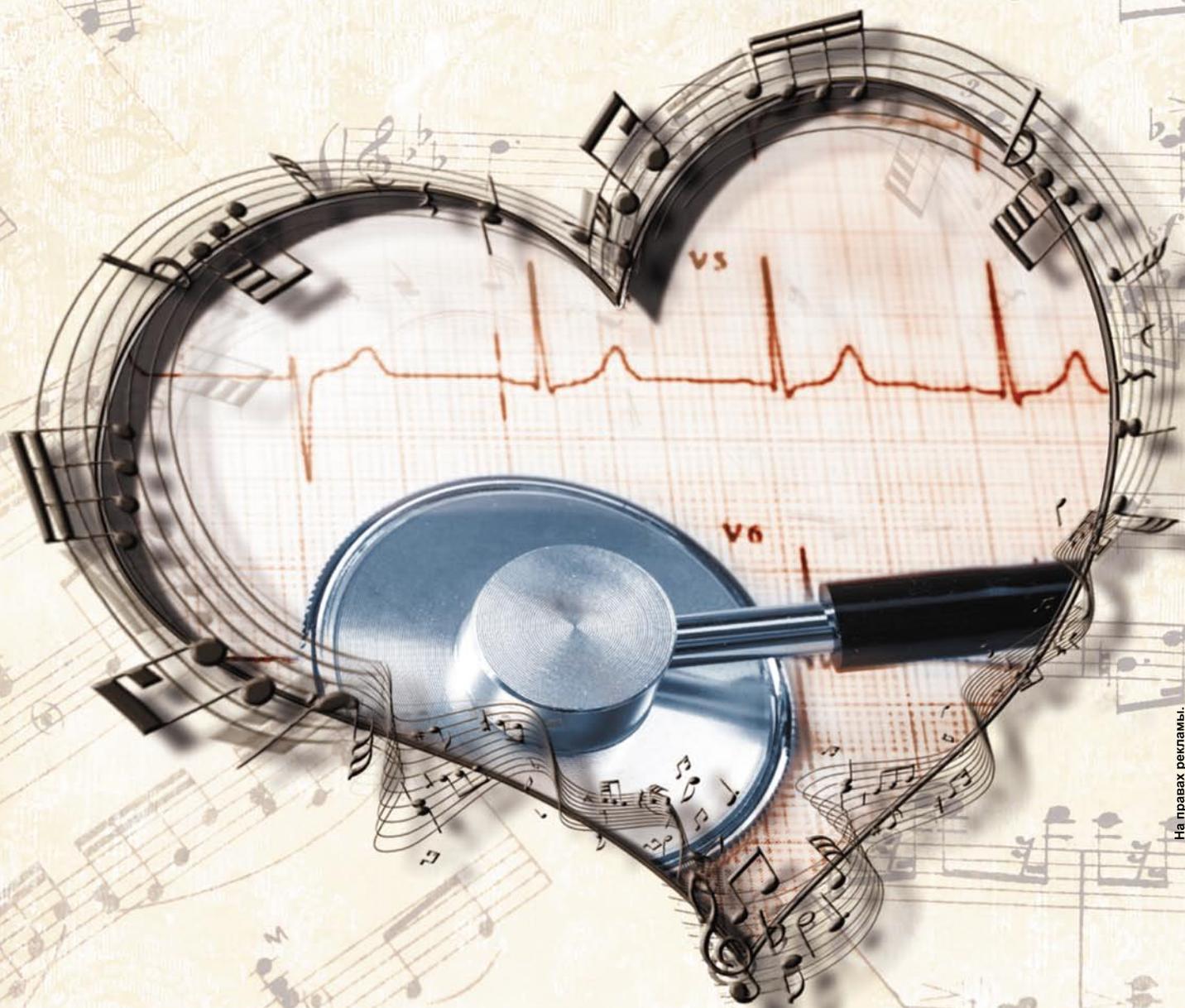
1. Marino P. L. Интенсивная терапия. Пер. с англ. М., 1998. 640 с.
2. Марини Д. Д., Уиллер А. П. Медицина критических состояний. Пер. с англ. М., 2002. 992 с.
3. Мальшев В. Д. Кислотно-основное состояние

и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. М., 2005. 228 с.

4. Flakeb G., Villaread D., Chapman D. Is hypokalemia a cause of ventricular arrhythmias // J. Crit Illness. 1986. Vol. 1. P. 66–74.
5. Onu J. X. Лекарства в практике кардиолога. Пер. с англ. М., 2010. 784 с.
6. Whang R., Whang D. D., Ryan M. P. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency // Arch. Intern Med. 1992. Vol. 152 (1). P. 40–45.
7. Сиволоп Ю. П., Савченков В. А., Аксельрод Б. А. и др. Алкогольный делирий в общей клинической практике // Медицина критических состояний. 2004. № 2. С. 30–36.
8. Костюченко Л. Н. Нарушения калий-магниевого гомеостаза и его коррекция в ходе нутриционной поддержки больных гастроэнтерологического профиля // Трудный пациент. 2010. № 10. С. 3–10.
9. Свиридов С. В. Сбалансированные и специальные растворы электролитов // Трудный пациент. 2007. № 8. С. 37–40.
10. Elin R. J. Magnesium metabolism in health and disease // Disease — A-Month. 1988. Vol. 34. P. 173.
11. Whang R. Magnesium deficiency: Pathogenesis, prevalence and clinical implications // Am. J. Med. 1987. Vol. 82. P. 24–29.
12. Whang R., Oci T., Aikava J. K. et al. Predictors of clinical hypomagnesemia // Arch. Intern. Med. 1984. Vol. 244. P. 1794–96.
13. Серов В. Н., Тютюнник В. Л., Твердилова М. А. Применение препаратов магния в акушерской практике // Российский медицинский журнал. 2011. № 5. С. 352–355.
14. Буланова Е. Л., Буланов А. Ю. Калия и магния аспарагинат — инфузионный раствор с антиаритмическими свойствами // Трудный пациент. 2012. № 10. С. 2–7.
15. Косарев В. В., Бабанов С. А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Самара, 2010. 140 с.
16. Семёгловский Н. Ю. Применение КМА (Берлин Хеми) в кардиореанимации // Российский медицинский журнал. 2013. № 5. С. 1–4.
17. Трекова Н. А., Андрианова М. Ю., Толстова И. А. и др. Применение раствора калия и магния аспарагината для поддержания баланса калия и магния при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 5. С. 17–21.
18. Аксельрод Б. А., Толстова И. А., Андрианова М. Ю. и др. Роль магния в реанимации сосудистых реакций во время анестезии у кардиохирургических больных // Анестезиология и реаниматология. 2011. № 3. С. 8–13.

# КМА Берлин-Хеми\*

(калия и магния аспарагинат Берлин-Хеми)



На правах рекламы.

\* **Краткая инструкция по применению:** Показания к применению: Для устранения дефицита калия и магния в составе комбинированной терапии при различных проявлениях ишемической болезни сердца, включая острый инфаркт миокарда; хронической недостаточности кровообращения; нарушения сердечного ритма (тахикардии, экстрасистолии, включая аритмии вследствие интоксикации сердечными гликозидами). Разрешен к применению с 18 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелые нарушения функции почек; гиперкалиемия; гипермагниемия; гемолиз; олигурия, анурия; артериальная гипотензия; недостаточность функции коры надпочечников; болезнь Аддисона; шок; острый метаболический ацидоз; дегидратация; атрио-вентрикулярная блокада второй и третьей степени; тяжелая миастения. С осторожностью: прогрессирующая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; риск возникновения отеков; снижение функции почек при невозможности регулярного контроля концентрации магния в сыворотке крови (опасность кумуляции и повышения концентрации магния до токсического уровня); гипофосфатемия; нарушение обмена кальция, магния и фосфата аммония с тенденцией к образованию конкрементов; беременность и период лактации. **Способ применения и дозы:** Для внутривенного применения. Доза препарата подбирается индивидуально и в зависимости от показаний. Если нет других назначений, то рекомендуется 1-2 введения по 500 мл препарата Калия и магния аспарагинат Берлин-Хеми в сутки. Скорость введения: 15-45 капель в минуту в зависимости от индивидуальной переносимости. За одну неделю до кардиохирургического вмешательства и затем в течение недели после него вводят по 500 мл препарата. Калия и магния аспарагинат Берлин-Хеми однократно в сутки. Лечение препаратом может быть продолжено в течение нескольких дней до исчезновения или уменьшения патологических симптомов. **Побочное действие:** При соблюдении рекомендованной скорости капельного введения побочных явлений не наблюдалось. При быстром внутривенном введении могут возникнуть симптомы гиперкалиемии и гипермагниемии: тошнота, рвота, мышечная слабость. Со стороны центральной нервной системы: парестезии, парезы, гипорефлексия, кома; со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, аритмия, гипотензия, парадоксальное увеличение числа экстрасистол, атриоventрикулярная блокада. **Форма выпуска КМА:** 250 или 500 мл препарата в пластиковых флаконах. По 10 флаконов в картонную коробку с инструкцией по применению (для стационаров). **Условия хранения:** При температуре от 15°C до 25°C. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Подробная информация содержится в инструкции по применению от 11.09.12

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, 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>  
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.  
КМА.mod.утвержден в печать 21.11.2013



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

Таблица

**Примерное однодневное меню диеты при хроническом панкреатите (5п, механическое щажение)\***

	Наименование блюд	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
1-й завтрак	Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
	Каша рисовая молочная протертая без сахара	220	6,3	7,3	36,4
	Чай	200	–	–	–
2-й завтрак	Творог свежий нежирный	100	16,7	9,0	2,0
Обед	Суп из сборных овощей вегетарианский протертый, 1/2 порции без сметаны и капусты	250	1,2	3,8	7,6
	Котлеты мясные паровые	110	18,9	8,8	7,2
	Морковное пюре	150	2,2	3,8	12,1
	Компот из свежих протертых яблок без сахара	200	0,1	–	23,8
Полдник	Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
	Отвар шиповника	200	–	–	–
Ужин	Кнели рыбные отварные без масла	100	15,4	2,6	4,8
	Пюре картофельное	175	3,8	5,0	26,5
	Каша овсяная молочная протертая без сахара	250	8,3	9,9	30,3
	Чай	200	–	–	–
На ночь	Кефир	200	5,0	6,3	8,1
На весь день	Сухари белые	50	–	2,4	96,6
	Сахар	15	–	–	14,8
	<b>Итого</b>		106,1	64,7	228,0

Энергетическая ценность = 2411 ккал

\* Л. В. Винокурова, Е. А. Дубцова, Т. В. Попова. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите: ферментозаместительная терапия, лечебное питание // Лечащий Врач. 2012. № 2.

Таблица

**Примерное однодневное меню диеты при хроническом панкреатите (5п, без механического щажения)\***

	Наименование блюд	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
1-й завтрак	Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
	Каша гречневая молочная без сахара	250	9,1	5,0	36,4
	Чай	200	–	–	–
2-й завтрак	Творог свежеприготовленный	100	18,0	0,6	1,8
	Кефир	200	5,0	6,3	8,1
	Яблоко свежее без кожуры	100	0,3	0,3	8,6
Обед	Суп овощной вегетарианский протертый, 1/2 порции	250	3,1	4,5	20,1
	Куры отварные	100	20,5	7,9	0,5
	Рис отварной или морковь тушеная	150	3,8/2,2	4,1/3,8	38,6/12,1
	Кисель из фруктового сока без сахара	200	0,2	–	13,6
Полдник	Отвар шиповника	200	–	–	–
	Сухари из дневной нормы хлеба	25	–	–	–
Ужин	Рыба отварная	100	19,2	0,7	–
	Картофель отварной	150	3,1	5,6	25,2
	Каша овсяная молочная без сахара	250	8,3	9,8	30,3
	Чай	200	–	–	–
На ночь	Кефир с растительным маслом	200	5,0	20,7	7,3
На весь день	Хлеб пшеничный	200	16,2	2,4	96,6
	Сахар	30	–	–	29,8
	<b>Итого</b>		117,3	70,3	288,7

Энергетическая ценность = 2656,7 ккал

\* Л. В. Винокурова, Е. А. Дубцова, Т. В. Попова. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите: ферментозаместительная терапия, лечебное питание // Лечащий Врач. 2012. № 2.

Таблица

**Примерное однодневное меню диеты при хроническом панкреатите (5п для больных с запорами)\***

1-й завтрак	Салат из отварных моркови и тыквы, треска отварная, творожная масса, чай
2-й завтрак	Салат из отварной свеклы, сок овощной, сухарики из белково-отрубного пшеничного хлеба
Обед	Салат из свежих овощей, суп свекольный вегетарианский, гуляш из отварного мяса, картофельное пюре, компот из чернослива
Полдник	Яблоко запеченное, отвар пшеничных отрубей, сухарики из белково-отрубного пшеничного хлеба
Ужин	Язык отварной, овощи тушеные на молоке, мясной паштет, чай
На ночь	Простокваша однодневная
На весь день	Хлеб белково-отрубной пшеничный — 300 г, масло сливочное — 20 г, сахар — 30 г

\* Л. В. Винокурова, Е. А. Дубцова, Т. В. Попова. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите: ферментозаместительная терапия, лечебное питание // *Лечащий Врач*. 2012. № 2.

Таблица

**Исследования, необходимые для определения фазы панкреатита\***

Анамнез	Предшествующая ЖКБ Употребление алкоголя Семейный анамнез* Употребление лекарственных препаратов Перенесенные ранее вирусные заболевания
Острая фаза	Панкреатические ферменты в плазме Тесты функции печени УЗИ желчного пузыря
Фаза восстановления	Липиды плазмы крови Кальций плазмы крови Титры антител к вирусам Повторное УЗИ желчных путей МРХПГ (магнитно-резонансная холангиопанкреатография) КТ (спиральное или послойное по протоколу для поджелудочной железы)
Дополнительные исследования (обычно используются в случаях повторного идиопатического острого панкреатита)	Повторное УЗИ Эндоскопическое УЗИ Аутоиммунные маркеры РХПГ со взятием анализа желчи на наличие кристаллов желчи и проведением цитологического исследования поджелудочной железы Манометрия сфинктера Одди Панкреатические функциональные тесты, для исключения хронического панкреатита

\* Генетический анализ показан при наличии в семейном анамнезе одного или нескольких позиций из нижеприведенных: острый панкреатит, повторная абдоминальная боль неустановленного диагноза, панкреатическая карцинома или сахарный диабет 1-го типа. Модифицировано из рекомендаций Всемирной ассоциации [7].

\* П. Л. Щербаков. К вопросу о панкреатите // *Лечащий Врач*. 2011. № 7.

# Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*:

## ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ДО МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ

И. В. Маев, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

Ю. А. Кучерявый, кандидат медицинских наук

Д. Н. Андреев<sup>1</sup>

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

**Резюме.** Проанализирована клиническая значимость устойчивости *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам, применяемым в схемах эрадикационной терапии. Приведены данные о распространенности резистентных штаммов *H. pylori*, молекулярные механизмы антибиотикорезистентности, обозначена возросшая роль препаратов висмута в эру роста антибиотикорезистентности *H. pylori*.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикация, антибиотикорезистентность, висмута трикалия дицитрат.

**Abstract.** Clinical value of *H. pylori* resistance to main antibacterial preparations applied in eradication therapy schema has been analyzed. Information about prevalence of resistant cultures of *H. pylori*, molecular mechanisms of antibiotic resistance are provided and increased role of bismuth preparation in the era of antibiotic resistance of *H. pylori* growth is defined.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, eradication, antibiotic resistance, bismuth.

**И**нфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одной из самых распространенных инфекций человека. В индустриально развитых странах от 20% до 50% взрослого населения инфицировано данным микроорганизмом. В свою очередь в развивающихся странах показатель инфицированности превышает 80% [1–3].

Более 25 лет базисом профилактики и лечения целого ряда *H. pylori*-ассоциированных заболеваний является эрадикационная терапия (ЭТ), безальтернативными компонентами которой являются антибактериальные препараты. Учитывая спектр природной чувствительности данного микроорганизма, в клинической практике с целью эрадикации *H. pylori* используются следующие антибиотики: макролиды, нитроимидазолы, Амоксициллин, Тетрациклин, фторхинолоны, рифамицины и нитрофураны (табл. 1) [4]. Стоит отметить, что ни один из вышеперечисленных

Природная чувствительность и резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам [4]

Таблица 1

Чувствителен	Резистентен
β-лактамы: пенициллины	β-лактамы: цефалексин, цефсулодин
Макролиды	Полимиксины
Нитроимидазолы	Сульфаниламиды
Тетрациклины	Триметоприм
Фторхинолоны	Гликопептиды: ванкомицин
Рифамицины	Нефторированные хинолоны
Нитрофураны	Циклогексимид
Соли висмута	Противогрибковые препараты: нистатин, амфотерицин В

антибиотиков не обладает достаточной эффективностью для использования в качестве монотерапии, ввиду чего медицинским сообществом были выработаны фиксированные комбинации данных агентов, для обеспечения максимальной эффективности в сочетании с наилучшей переносимостью. Тем не менее, к сегодняшнему дню отсутствует оптимальная эмпирическая терапия инфекции *H. pylori*, позволяющая добиваться стабильно максимального успеха в элиминации рассматриваемого микроорганизма у всех больных [5]. Кроме того, начало XXI века ознаменовалось проблемой, актуальность которой в современной клинической медицине имеет

четкую тенденцию к прогрессированию, — формирование резистентности *H. pylori* к антибиотикотерапии [6].

### Клиническое значение антибиотикорезистентности *H. pylori*

На настоящий момент антибиотикорезистентность *H. pylori* рассматривается как главный фактор, детерминирующий эффективность различных схем ЭТ [4–7]. Популяционный уровень резистентности к Кларитромицину и Метронидазолу, как к основным компонентам схем ЭТ первой линии, является определяющим для выбора терапевтической стратегии. При этом большинством исследователей отмечено,

<sup>1</sup> Контактная информация:  
dna-mit8@mail.ru

Таблица 2

Снижение эффективности стандартных схем ЭТ в контексте резистентности *H. pylori* к кларитромицину и Метронидазолу (адаптировано из [11])

Схема ЭТ	Количество исследований	Количество пациентов	Снижение эффективности
ИПП + Кларитромицин + Амоксициллин	24	2556	66,2% (95% ДИ: 58,2–74,2%)
ИПП + Кларитромицин + Метронидазол	34	3128	35,4% (95% ДИ: 25,4–45,4%)
ИПП + Кларитромицин + Метронидазол	34	3128	18,7% (95% ДИ: 13,4–24,0%)
ИПП + Амоксициллин + Метронидазол	24	1945	30% (95% ДИ: 21,8–38,2%)
ИПП + Тетрациклин + Метронидазол + препарат висмута	16	899	14% (95% ДИ: 5,4–22,6%)

Примечание. Подчеркивается антибактериальный препарат, к которому имеется резистентность.

что резистентность к Кларитромицину имеет более высокую клиническую значимость по сравнению с резистентностью к Метронидазолу [6, 8]. Этот факт находит свое отражение в консенсусе Маастрихт IV, рекомендуемом дифференцированный подход к назначению схем ЭТ в зависимости от показателя Кларитромициновой резистентности в популяции [9, 10].

Подтверждением этой позиции являются результаты метаанализа L. Fischbach и E. L. Evans (2007), включившего 93 исследования (табл. 2). Так, в случае резистентности *H. pylori* к Кларитромицину эффективность тройной терапии (ингибитор протонной помпы (ИПП) + Кларитромицин + Амоксициллин) падает на 66,2% (95% ДИ: 58,2–74,2) [11]. Эти данные согласуются с более ранней работой F. Megraud (2004), в которой эффективность данной схемы в контексте резистентности к Кларитромицину падала почти на 70% (с 87,8% до 18,3%) [12].

Возвращаясь к результатам метаанализа L. Fischbach и E. L. Evans, стоит отметить, что эффективность тройной терапии с Метронидазолом (ИПП + Кларитромицин + Метронидазол) снижается на 35,4% (95% ДИ: 25,4–45,4) при резистентности к Кларитромицину и на 18,7% (95% ДИ: 13,4–24,0) в случае резистентности к Метронидазолу. В свою очередь Метронидазол-резистентные штаммы *H. pylori* снижают эффективность стандартной квадротерапии (ИПП + Тетрациклин + Метронидазол + препарат висмута) на 14% (95% ДИ: 5,4–22,6) [11].

Существующих высокодостоверных данных о влиянии устойчивости *H. pylori* к другим антибиотикам на эффективность ЭТ недостаточно для суждения о клинической значи-

мости [13]. Лишь единичные исследования показывают, что резистентность к фторхинолонам может снизить эффективность схем с использованием данной группы препаратов на 30–60% [14, 15].

Отдельно с начала 90-х годов прошлого столетия стоит проблема появления и роста количества полирезистентных штаммов *H. pylori* [6, 12, 13]. Актуальность этой проблемы подчеркивается тем, что частота неудачной эрадикации в случае полирезистентности составляет 65% и выше [13].

### Распространенность антибиотикорезистентности *H. pylori*

Согласно данным литературы распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* растет во всем мире [6, 8, 12, 13, 16]. В настоящее время спектр резистентности *H. pylori* охватывает фактически все препараты, используемые в целях эрадикации микроорганизма. При этом среди антибиотиков, применяемых в схемах первой линии ЭТ *H. pylori*, наиболее остро проблема резистентности стоит к Метронидазолу и Кларитромицину, в то время как резистентность к Амоксициллину и Тетрациклину остается на довольно низком уровне (рис. 1) [16].

Согласно систематическому обзору De Francesco и соавт. (2010) в общемировой популяции отмечаются следующие показатели резистентности *H. pylori* к основным антибиотикам, применяемым в схемах ЭТ:

- Кларитромицин — 17,2% (95% ДИ: 16,5–17,9);
- Метронидазол — 26,7% (95% ДИ: 25,2–28,1);

- Амоксициллин — 11,2% (95% ДИ: 9,6–12,7);
- Левофлоксацин — 16,2% (95% ДИ: 14,4–18);
- Тетрациклин — 5,9% (95% ДИ: 4,7–7,1);
- Рифабутин — 1,4% (95% ДИ: 0,81–9);
- полирезистентность — 9,6% (95% ДИ: 8,5–10,7) [16].

Стоит отметить, что в современной Европе за последние десятилетия потоки миграции населения внесли свои изменения в общей карте антибиотикорезистентности как внутри страны, так и в отдельных городах [17]. В целом данный тренд можно экстраполировать и на другие части света. При этом различные показатели распространенности варьируют в различных географических зонах, коррелируя с общей частотой применения антибиотиков в популяции [12, 13]. Так, рост применения Кларитромицина в Японии в период с 1993 по 2000 г. оказался пропорционален росту резистентности к этому антибиотику [18].

Тенденция к росту резистентности *H. pylori* к Кларитромицину четко прослеживается в странах Европы. Так, общая резистентность к Кларитромицину в этой части света увеличилась с 9% (1998) до 17,6% (2008–2009) [19, 20]. Динамике роста кларитромициновой резистентности способствует широкое применение антибиотика в качестве монотерапии респираторных инфекций [21]. Наиболее высокие цифры резистентности к Кларитромицину зарегистрированы в Испании — 49,2% (95% ДИ: 38,7–58,2) и Японии — 40,7% (95% ДИ: 28,5–53,3), а низкие в Нидерландах — 0,8% (95% ДИ: 0,3–1,4), Швеции — 1,5% (95% ДИ: 0,1–2,8) и Малайзии — 2,1% (95% ДИ: 0,06–4,2) [16]. В Российской Федерации показатель резистентности *H. pylori* к Кларитромицину по обобщенным данным приближается к рубежу в 20% [22–26]. При этом в Санкт-Петербурге частота выделения Кларитромицин-резистентных штаммов уже сейчас превышает этот рубеж.

Резистентность *H. pylori* к производным нитроимидазола (Метронидазол и Тинидазол) имеет довольно широкие географические границы. Наиболее высокие показатели резистентности выявлены в странах Африки — 92,4% (95% ДИ: 88,4–96,3), далее по убыванию: Америка — 44,1% (95% ДИ: 39,2–49,0), Азия — 37,1% (95% ДИ: 32,9–41,3) и Европа — 17,0% (95% ДИ: 15,5–18,5) [16]. В Российской

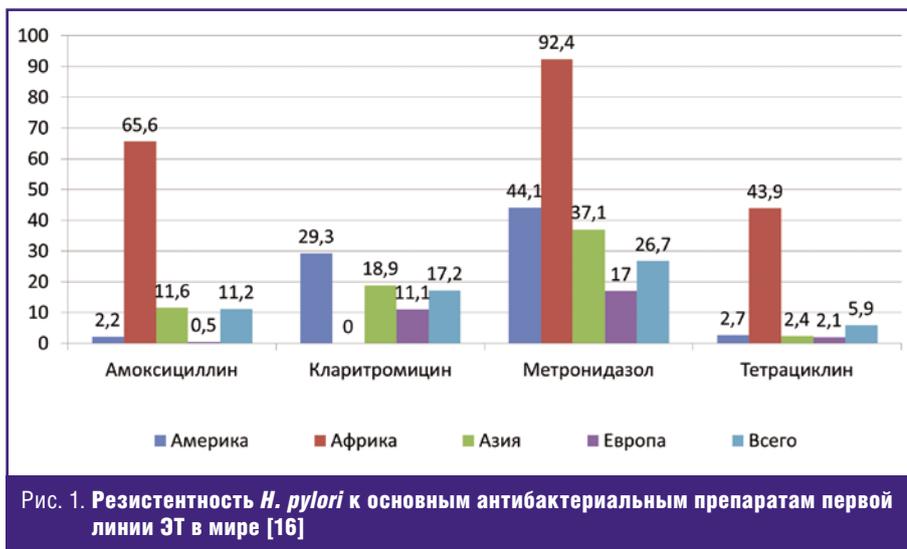


Рис. 1. Резистентность *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам первой линии ЭТ в мире [16]

Федерации показатель резистентности к Метронидазолу по данным Российской группы по изучению *H. pylori* стабилизировался в 2001 году на уровне 55% [27]. По данным В.В.Цуканова и соавт. (2004) в Красноярске и Абакане выявлены критические уровни резистентности к Метронидазолу: 78% и 81% соответственно [28]. Таким образом, высокий уровень устойчивости к Метронидазолу не делает обоснованным широкое применение данного препарата в схемах тройной ЭТ в России [29].

На сегодняшний день в мире не было идентифицировано роста резистентности *H. pylori* к Амоксициллину, что оставляет его наиболее важным элементом в схемах ЭТ [8, 13, 16, 21, 30]. Так, в Европе уровень резистентности *H. pylori* к Амоксициллину держится на стабильном низком уровне и не превышает 1% (0,5%, 95% ДИ: 0,06–1,06%). Контрастируя с данными европейской популяции, в ряде стран Африки и Азии были выявлены более высокие цифры резистентности к Амоксициллину, в частности в Камеруне — 85,6% (95% ДИ: 76,9–91,5) и в Тайване — 36,1% (95% ДИ: 27,9–44,2) [16].

Резистентность *H. pylori* к Тетрациклину в мире находится на низком уровне. В Европе этот показатель составляет всего 2,1% (95% ДИ: 1,1–3,5), в Азии — 2,4% (95% ДИ: 1,0–3,8), а в Америке — 2,7% (95% ДИ: 1,1–4,4). В странах Африки резистентность встречается значительно выше (43,9%, 95% ДИ: 35,4–52,4) [16]. В России Тетрациклин-резистентные штаммы *H. pylori* не выявлены [27].

Резистентность *H. pylori* к антими- кробным препаратам фторхинолоново-

го ряда в Европе составляет 24,1% (95% ДИ: 20,7–27,4), что выше по сравнению со странами Азии, где этот же показатель составляет 11,6% (95% ДИ: 9,5–13,7). Однако в странах Азии показатели резистентности сильно варьируют от 2,6% (95% ДИ: 0,3–4,8) в Гонконге до 14,9% (95% ДИ: 11,8–18,0) в Японии [16]. Экспертами отмечается, что широкое использование препаратов этой линии в современной медицине четко коррелирует с ростом резистентных штаммов *H. pylori* в популяции [21, 30].

Рифабутин довольно редко используется в схемах ЭТ *H. pylori* и, в целом, считается, что устойчивость к данному антибиотику у микроорганизма довольно низкая [12, 13, 21, 30]. Существующие исследования в Европе подтверждают это утверждение. Так, в Германии показатель резистентности составляет 1,4% (95% ДИ: 0,8–1,9), а в Англии — 6,6% (95% ДИ: 3,6–9,7) [31, 32]. В недавнем исследовании Т. Nishizawa и соавт. (2011) в Японии частота выделения Рифабутин-резистентных штаммов оказалась предельно низкой — 0,24% [33].

Данных о частоте встречаемости нитрофуран-резистентных штаммов *H. pylori* очень мало. Текущие консенсусы не регламентируют применение Фуразолидона в схемах как первой, так и второй линии терапии [5, 7]. Однако невысокая стоимость препарата обуславливает его достаточно широкое применение в странах с низким доходом населения. В Китае была выявлена резистентность к Фуразолидону на уровне 8,7% [34]. Наиболее высокий показатель резистентности был выявлен в Иране и составил 61,4% [35].

В настоящее время в азиатской популяции уровень выявляе-

ния мультирезистентных штаммов *H. pylori* составляет 8,3% (95% ДИ: 4,9–11,7), в Америке — 15,0% (95% ДИ: 11,3–18,7), а в Европе — 8,9% (95% ДИ: 7,8–10,1) [16]. В Российской Федерации также выявлена тенденция к росту полирезистентных штаммов *H. pylori* с 5,5% в 1996 г. до 11,2% в 2001 г. [27].

### Молекулярные механизмы антибиотикорезистентности *H. pylori*

В основе механизмов формирования резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам преимущественно лежат точечные мутации, обуславливающие альтерацию механизмов действия антибиотиков. При этом спектр мутаций гетерогенен, что определяется различными точками приложения (мишенями) антибактериальных средств, используемых в схемах ЭТ [21, 36].

Исследования механизмов резистентности *H. pylori* к Кларитромицину выявили наличие точечных хромосомных мутаций в регионе, кодирующем пептидилтрансферазу (основную мишень макролидов) в V домене 23S рРНК [12, 21, 36]. Наиболее часто встречающимися вариациями таких мутаций являются замена нуклеотидных последовательностей в позициях 2142 (A2142G и A2142C), 2143 (A2143G) [13, 21, 36, 37]. Замещение нуклеотидов в данных последовательностях приводит к снижению аффинности макролидов к рибосомам бактериальной клетки, тем самым формируя резистентность. К текущему моменту также описаны и другие точечные мутации: A2115G, G2141A, T2117C, T2182C, T2289C, G224A, C2245T, C2611A, однако их клиническое значение в контексте антибиотикорезистентности пока не установлено, за исключением T2182C и C2611A, ассоциированных с низким уровнем резистентности к Кларитромицину [36–39].

Кроме вышеописанных изменений в формировании Кларитромициновой резистентности может играть роль экспрессия эффлюкс-помп RND-семейства [21, 40]. Эффлюкс-помпы представляют собой белковые комплексы, обеспечивающие быструю транслокацию (выброс) лекарственного средства из бактериальной клетки наружу, тем самым не давая антибиотику связаться с рибосомой [41]. Определенный интерес представляют данные о возможном взаимодействии ИПП с эффлюкс-помпами RND-

**Краткая характеристика структуры антибиотикорезистентности *H. pylori* (сводные данные [11, 14–16, 21, 36])**

Антибиотик	Механизмы формирования резистентности	Распространенность резистентных штаммов в мире	Снижение эффективности протоколов ЭТ
Кларитромицин	Точечные мутации в гене 23S рРНК; эффлюкс	17,2%	На 35-70%
Нитроимидазолы	Мутации генов <i>gdxA</i> , <i>frxA</i> ; инактивация NADH-оксидазы; эффлюкс	26,7%	На 14-30%
Амоксициллин	Мутации гена <i>rbp1A</i> ; снижение проницаемости мембраны <i>H. pylori</i>	11,2%	Н/д
Тетрациклины	Точечные мутации в гене 16S рРНК; активация белка Tet(O); эффлюкс	5,9%	Н/д
Фторхинолоны	Точечные мутации в генах <i>gyrA</i> и <i>gyrB</i>	16,2%	На 30-60%
Рифамицины	Точечные мутации в гене <i>groV</i>	1,4%	Н/д
Нитрофураны	Точечные мутации в генах <i>porD</i> и <i>oorD</i>	Н/д	Н/д
Соли висмута	Н/д	Н/д	Н/д

семейства ввиду их структурной аналогии. В частности, помимо супрессии продукции соляной кислоты ИПП могут оказывать ингибирующее действие на эффлюкс-помпы, снижая резистивный потенциал *H. pylori* [36, 42]. Тем не менее, существенной доказательной базы эта позиция пока не имеет. С другой стороны, известно, что применение более новых генераций макролидов, в частности джозамицина (Вильпрафен), позволяет преодолеть эффлюксный механизм резистентности. Данный феномен обусловлен более сложной пространственной и химической организацией молекулы джозамицина, что снижает эффективность эффлюксных систем микроорганизма по отношению к антибиотикам [43, 44]. Таким образом, включение джозамицина в схемы ЭТ может являться перспективным вектором оптимизации антихеликобактерной терапии в условиях прогрессивного роста резистентности к макролидам.

Механизмы устойчивости *H. pylori* к производным нитроимидазола (Метронидазол, Тинидазол) мало изучены. Считается, что основной причиной резистентности к этой группе препаратов является невозможность антибактериального соединения преобразоваться в свою активную форму [13, 21]. Причинами данного феномена могут быть мутации гена *gdxA*, кодирующего кислород-нечувствительную нитроредуктазу и *frxA*, кодирующую флавиноксиредуктазу [45]. Инактивация последних ведет к снижению трансформации (восстановления) Метронидазола в активные дериваты ( $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_2^{2-}$ ), оказывающие повреждающее действие на структуру ДНК (рис. 2) [36]. Тем

не менее, описаны случаи резистентности *H. pylori* к производным нитроимидазола, не связанные с мутациями *gdxA* и *frxA* [46]. Предполагается, что часть из них могут быть обусловлены низкой активностью NADH-оксидазы или механизмами эффлюкса [36, 47].

Основной причиной резистентности *H. pylori* к Амоксициллину является мутация в гене *rbp1A*, кодирующем пенициллин-связывающий белок 1А (РВР1), ответственный за катализацию терминальной стадии образования пептидогликана клеточной стенки бактерий [13, 30, 48, 49]. Наиболее часто с амоксициллиновой резистентностью ассоциированы три вариации замены аминокислот (Ser<sub>414</sub> на Arg, Thr<sub>556</sub> на Ser и Asn<sub>562</sub> на Tyr) в структуре белка [21]. Также описаны точечные мутации генов, кодирующих других представителей семейства пенициллин-связывающих белков (РВР2, РВР3 и РВР4), однако их роль в развитии резистентности к Амоксициллину рассматривается как аддитивная [36, 49, 50].

Кроме того, определенную роль в формировании резистентности *H. pylori* к Амоксициллину могут играть механизмы, играющие роль в снижении проницаемости мембраны микроорганизма. Последнюю биологическую характеристику связывают с альтерацией функций белков наружной мембраны *H. pylori*, кодируемых генами *hopV* и *hopC* [51].

Важно отметить, что *H. pylori* не вырабатывает β-лактамаз, а следовательно, использование защищенных пенициллинов в схемах ЭТ не имеет смысла [3], хотя мы часто видим подобное ошибочное назначение практикующими врачами.

Основной причиной резистентности *H. pylori* к Тетрациклинам являются мутации в генах, кодирующих 16S рРНК (*rrnA* и *rrnB*) [21, 48, 52]. При этом наиболее частой мутацией считается замена нуклеотидного триплета AGA<sub>926-928</sub> → TTC, приводящая к снижению аффинности антибиотика к рибосоме на 24–52% [36, 53]. К другому механизму устойчивости к Тетрациклину относят активность белка Tet(O), являющегося антагонистом антибиотика, препятствующим его связи с рибосомой и последующей остановке синтеза белка [54].

Резистентность к антимикробным препаратам фторхинолонового ряда связана с изменениями нуклеотидных последовательностей в гене *gyrA* (в позициях 87, 88, 91), кодирующем субъединицу А бактериальной ДНК-гиразы [13, 21, 55, 56]. Значение мутаций гена *gyrB* в формировании резистентности к фторхинолонам является минимальным [57].

Механизмы устойчивости к Рифабутину и нитрофуранам мало изучены. Предполагается, что механизм резистентности к Рифабутину связан с точечными мутациями в гене *groV*, кодирующем β-субъединицу бактериальной РНК-полимеразы [21, 30, 58]. В свою очередь устойчивость к нитрофуранам может быть опосредована мутациями в генах *porD* и *oorD*, кодирующих δ-субъединицу пируват-флаводоксин-оксидоредуктазы и 2-оксоглутаратредуктазы соответственно [34].

Вышеперечисленные данные о структуре антибиотикорезистентности *H. pylori*, включая механизмы развития, мировую распространенность и влияние на эффективность традиционных схем ЭТ, представлены в табл. 3.

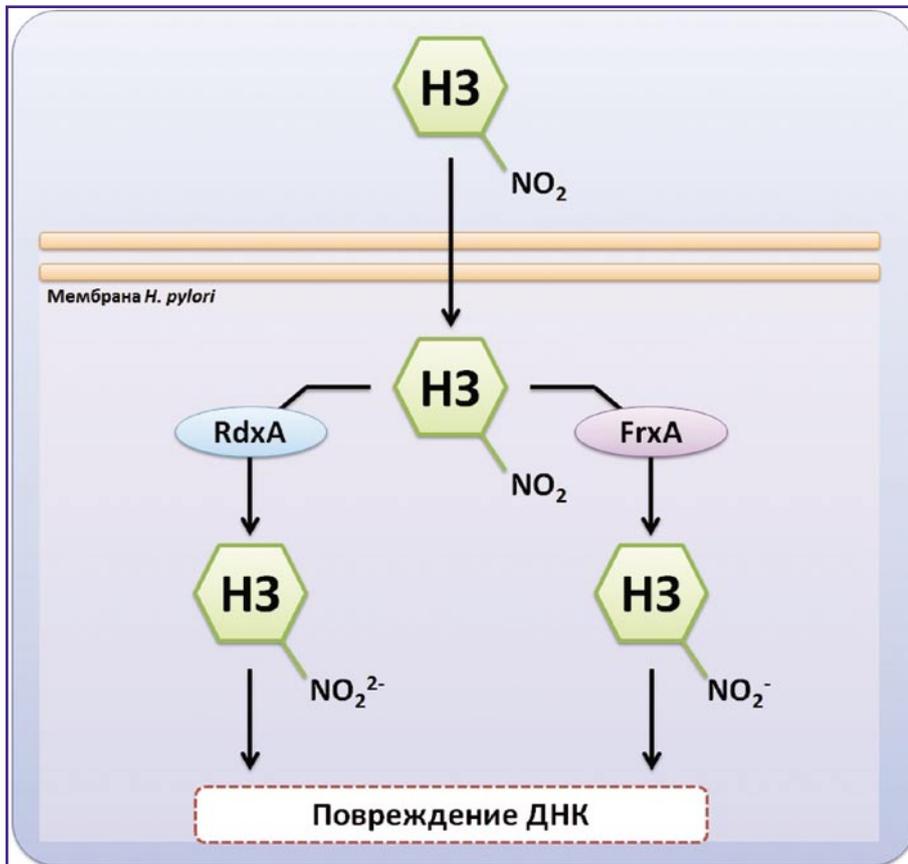


Рис. 2. Роль дефектов кислород-нечувствительной нитроредуктазы (RdxA) и флавиноксиредуктазы (FrxA) в формировании резистентности *H. pylori* к нитроимидазолам (H3) [13, 21, 36, 43, 46]

**Значение препаратов висмута в эру роста антибиотикорезистентности *H. pylori***

На настоящий момент препараты висмута являются единственными антихеликобактерными средствами, к которым не было отмечено формирования резистентности микроорганизма. Во многом это объясняется мультифакториальностью механизма действия солей висмута на *H. pylori*, за счет чего

микроорганизм не может модифицировать все эффекторные цели висмута, а следовательно, развить устойчивость. Так, к сегодняшнему дню известно, что висмута трикалия дицитрат (ВТД, Де-Нол) обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным действием за счет целого спектра механизмов, делающих данный препарат одним из средств выбора для проведения ЭТ (рис. 3) [2, 59–62]. При этом важно отметить, что пре-

парат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на бактерии, находящиеся внутри клеток.

Помимо антибактериального эффекта ВТД на сегодняшний день описаны и многие другие. В частности, благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в краях и дне язвы, препарат образует на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора. Такая протекция потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов [2, 61]. Помимо этого ВТД обладает свойствами опосредованной цитопротекции, за счет стимуляции синтеза простагландинов группы E, повышения выделения HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-мукоцитом в желудочную слизь, а также связывания пепсина [2, 60, 63].

Другим доказанным эффектом препарата является выраженное антиоксидантное действие. ВТД подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода. Данный аспект особенно интересен с точки зрения канцеропревенции, так как альтерация молекул ДНК — прямой путь к мутациям, ассоциированным с неопластической трансформацией ткани [64].

Применение висмута трикалия дицитрата актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также в схемах стандартной тройной терапии первой линии, в целях оптимизации эффективности эрадикационного протокола. Эта позиция поддерживается Российской

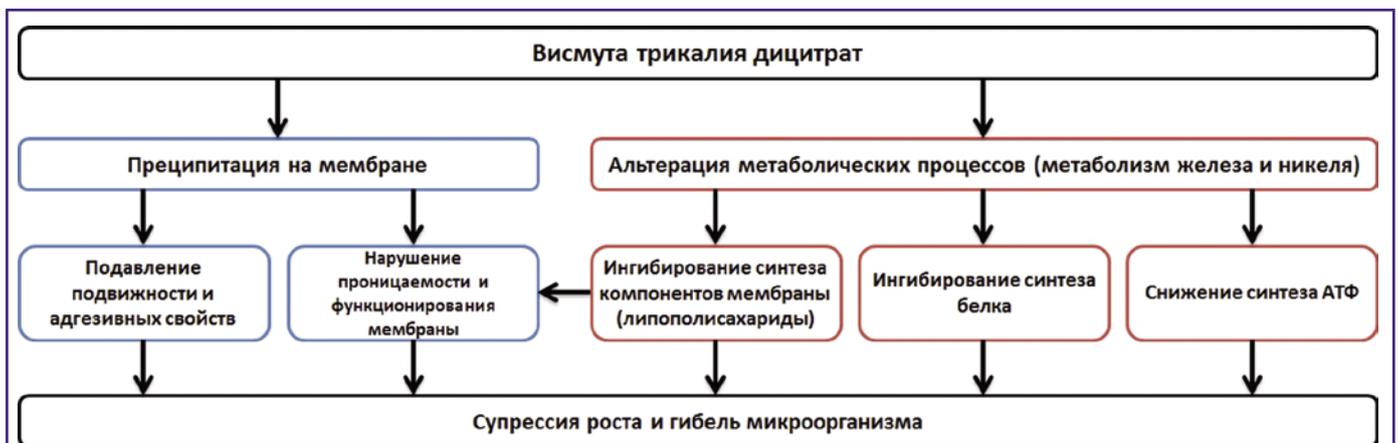


Рис. 3. Механизмы антихеликобактерного действия препаратов висмута [2, 57–60]

гастроэнтерологической ассоциации (2012) [65]. Базисом данной рекомендации являются результаты ряда исследований, демонстрирующих дополнительный прирост эффективности эрадикации при введении препарата висмута в стандартную тройную терапию с Кларитромицином в качестве четвертого компонента. В контексте антибиотикорезистентности интересны результаты исследования Q.Sun и соавт. (2010), продемонстрировавшие повышение эффективности эрадикации на 15,4% и потенциальное преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину в случае увеличения длительности использования стандартной тройной терапии с включением препарата висмута с 7 до 14 дней [66]. В то же время в недавнем исследовании J. H. Youn и соавт. (2012) классическая висмут-содержащая квадротерапия не привела к достоверному приросту эффективности эрадикации при увеличении длительности с 7 до 14 дней (83,5% и 87,7% соответственно (ITT;  $p > 0,05$ )) [67]. Таким образом, специфическое повышение эффективности лечения, при использовании препаратов висмута, может быть детерминировано преодолением резистентности *H. pylori* к Кларитромицину. Ввиду чего введение препаратов висмута в схемы стандартной тройной терапии первой линии видится обоснованным.

## Заключение

Таким образом, рост антибиотикорезистентности *H. pylori* в мире на настоящий момент является предметом внимания мирового гастроэнтерологического сообщества. Текущие консенсусные рекомендации регламентируют дифференцированную стратегию выбора схем ЭТ в зависимости от уровня резистентности *H. pylori* к Кларитромицину. Это объясняется высокой клинической значимостью данного варианта устойчивости, ведь резистентность к этому антибиотику снижает эффективность классических схем ЭТ на 35–70%. В контексте вышесказанного возрастает клиническая роль препаратов висмута — единственных антихеликобактерных средств, к которым в настоящее время не выявлена устойчивость микроорганизма. ■

## Литература

1. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Mégraud F.

- Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*. 2012; 17 (Suppl. 1): 1–8.
2. Peura D.A., Crowe S.E. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 50.
3. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // *Клиническая медицина*. 2013; 8: 4–12.
4. Castro-Fernández M., Vargas-Romero J. Infection with *Helicobacter pylori*. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance // *Rev Esp Enferm Dig*. 2009; 101 (11): 743–756.
5. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012; 3 (4): 68–73.
6. Georgopoulos S. D., Papastergiou V., Karatapanis S. *Helicobacter pylori* eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy // *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 757–926.
7. Tepes B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012 // *Helicobacter*. 2012; 17 (Suppl. 1): 36–42.
8. Iwańczak F., Iwańczak B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the aspect of increasing antibiotic resistance // *Adv Clin Exp Med*. 2012; 21 (5): 671–680.
9. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV. Florence Consensus Report // *Gut*. 2012; 61 (7): 646–664.
10. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010) // *Мед. совет*. 2012; 8: 10–19.
11. Fischbach L., Evans E. L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26 (3): 343–357.
12. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // *Gut*. 2004; 53: 1374–1384.
13. Mégraud F. Antimicrobial Resistance and Approaches to Treatment. In: Sutton P., Mitchell H. M., eds. *Helicobacter pylori* in the 21st Century. Wallingford, UK: CAB International; 2010.
14. Perna F., Zullo A., Ricci C. et al. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance // *Dig Liver Dis*. 2007; 39 (11): 1001–1005.
15. Nishizawa T., Suzuki H., Nakagawa I. et al. Gatifloxacin-based triple therapy as a third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication // *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23 (Suppl. 2): S167–170.
16. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // *J Gastrointest Liver Dis*. 2010; 19 (4): 409–414.
17. Elviss N. C., Owen R. J., Breathnach A. et al. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnic diverse populations in central and south London during 2000 // *J Med Microbiol*. 2005; 4: 567–574.
18. Perez Aldana L., Kato M., Nakagawa S. et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance // *Helicobacter*. 2002; 7: 306–309.
19. Glupczynski Y., Mégraud F., Lopez-Brea M. et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20: 820–823.
20. Mégraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut*. 2013; 62 (1): 34–42.
21. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication // *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 723183.
22. Исаева Г. Ш. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер*. 2010; 1: 57–66.
23. Барышишникова Н. В., Денисова Е. В., Корниенко Е. А. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // *Эксперимент и клин гастроэнтерол*. 2009; 5: 73–76.
24. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Шакалите Ю. Д., Чернова Л. Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. 2012; 5 (Приложение 40): 36.
25. Перфилова К. М., Неумоина Н. В., Неумоина М. В. и др. Изучение резистентности *H. pylori* к макролидам у больных с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. 2012; 5 (Приложение 40): 37.
26. Лазебник Л. Б., Рустамов М. Н. Резистентность к кларитромицину при эрадикации *HP* у больных дуоденальной язвой. Тез. докл. XII съезда Научного общества гастроэнтерологов России «Классическая и прикладная гастроэнтерология» 1–2 марта 2012 г. М., 20.
27. Кудрявцева Л. В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России // *Эксперимент. клин. гастроэнтерол*. 2003; 3: 4–5.
28. Цуканов В. В., Штыгашева О. В., Баркалов С. В. Эпидемиология язвенной болезни (моногра-

- фия). Красноярск: Сибирь, 2004; 198.
29. *Пуканов В. В., Амельчугова О. С., Буторин Н. Н.* и др. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* // Тер архив. 2013; 2: 73–75.
  30. *Pajares García J. M., Pajares-Villarroya R., Gisbert J. P.* *Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance // Rev Esp Enferm Dig. 2007; 99 (2): 63–70.
  31. *Glocker E., Bogdan C., Kist M.* Characterization of rifampicin-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates from Germany // J Antimicrob Chemother. 2007; 59: 874–879.
  32. *Chisholm S. A., Teare E. L., Davies K.* et al. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000–2005) // Euro Surveill. 2007; 12: E3–4.
  33. *Nishizawa T., Suzuki H., Matsuzaki J.* et al. *Helicobacter pylori* resistance to rifabutin in the last 7 years // Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55 (11): 5374–5375.
  34. *Su Z., Xu H., Zhang C.* et al. Mutations in *Helicobacter pylori* porD and oorD genes may contribute to furazolidone resistance // Croat Med J. 2006 Jun; 47 (3): 410–415.
  35. *Abadi A. T., Taghvaei T., Mobarez A. M.* et al. Frequency of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from the northern population of Iran // J Microbiol. 2011, Dec; 49 (6): 987–993.
  36. *Francesco V. D., Zullo A., Hassan C.* et al. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal // World J Gastrointest Pathophysiol. 2011; 2 (3): 35–41.
  37. *De Francesco V., Margiotta M., Zullo A.* et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* // Ann Inter Med. 2006; 144: 94–100.
  38. *Rimbara E., Noguchi N., Kawai T., Sasatsu M.* Novel mutation in 23 S rRNA that confers low-level resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori* // Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 3465–3466.
  39. *Kim J. M., Kim J. S., Kim N.* et al. Gene mutations of 23 S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients // J Microbiol Biotechnol. 2008; 18: 1584–1589.
  40. *Hirata K., Suzuki H., Nishizawa T.* et al. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* // J Gastroenterol Hepatol. 2010; 25, Suppl 1: S75–S79.
  41. *Paulsen I. T.* Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution // Curr Opin Microbiol. 2003; 6: 446–451.
  42. *Zhang Z., Liu Z. Q., Zheng P. Y.* et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori* // World J Gastroenterol. 2010; 16: 1279–1284.
  43. *Мусеев С. В.* Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // Клин. фармакол. и тер. 2005; 4: 66–70.
  44. *Рачина С. А., Судилова Н. Н.* Группа макролидов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Стрauchунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. 3-е изд. Смоленск: МАКМАХ. 2007.
  45. *Marais A., Bilardi C., Cantet F.* et al. Characterization of the genes rdxA and frxA involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* // Res Microbiol. 2003 Mar; 154 (2): 137–144.
  46. *Moore J. M., Salama N. R.* Mutational analysis of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* // Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 1236–1237.
  47. *Smith M. A., Edwards D. I.* Oxygen scavenging, NADH oxidase and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* // J Antimicrob Chemother. 1997; 39: 347–353.
  48. *Guerrits M. M., van Vliet A. H. M., Kuipers E.* et al. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications // Lancet Infect Dis. 2006; 6: 699–709.
  49. *Gerrits M. M., Godoy A. P., Kuipers E. J.* et al. Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillin-binding protein 1 A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori* // Helicobacter. 2006; 11 (3): 181–187.
  50. *Rimbara E., Noguchi N., Kawai T., Sasatsu M.* Mutations in penicillin-binding proteins 1, 2 and 3 are responsible for amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori* // J Antimicrob Chemother. 2008; 61: 995–998.
  51. *Co E. M., Schiller N. L.* Resistance mechanisms in an in vitro-selected amoxicillin-resistant strain of *Helicobacter pylori* // Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 4174–4176.
  52. *Nonaka L., Connell S. R., Taylor D. E.* 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* decrease drug binding in *Escherichia coli* ribosomes // J Bacteriol. 2005; 187 (11): 3708–3712.
  53. *Wu J. Y., Kim J. J., Reddy R.* et al. Tetracycline-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates with and without mutations in 16 S rRNA-encoding genes // Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 578–583.
  54. *Trieber C. A., Burkhardt N., Nierhaus K. H., Taylor D. E.* Ribosomal protection from tetracycline mediated by Tet(O): Tet(O) interaction with ribosomes is GTP-dependent // Biol Chem. 1998; 379: 847–855.
  55. *Bogaerts P., Berhin C., Nizet H., Glupczynski Y.* Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium // Helicobacter. 2006; 11: 441–445.
  56. *Fujimura S., Kato S., Iinuma K., Watanabe A.* In vitro activity of fluoroquinolone and the gyrA gene mutation in *Helicobacter pylori* strains isolated from children // J Med Microbiol. 2004; 53: 1019–1022.
  57. *Tankovic J., Lascols C., Sculo Q.* et al. Single and double mutations in gyrA but not in gyrB are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori* // Antimicrob Agents Chemother. 2003 Dec; 47 (12): 3942–3944.
  58. *Heep M. S., Odenbreit D., Beck J.* et al. Mutations at four distinct regions of the rpoB gene can reduce the susceptibility of *Helicobacter pylori* to rifamycins // Antimicrob Agents Chemother. 2000, 44: 1713–1715.
  59. *Stratton C. W., Warner R. R., Coudron P. E., Lilly N. A.* Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // J Antimicrob Chemother. 1999; 43 (5): 659–666.
  60. *Bland M. V., Ismail S., Heinemann J. A., Keenan J. J.* The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation // Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48 (6): 1983–8.
  61. *Cun S., Li H., Ge R.* et al. A histidine-rich and cysteine-rich metal-binding domain at the C terminus of heat shock protein A from *Helicobacter pylori*: implication for nickel homeostasis and bismuth susceptibility // J Biol Chem. 2008; 283 (22): 15142–15151.
  62. *Ge R., Chen Z., Zhou Q.* The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // Metallomics. 2012; 4 (3): 239–243.
  63. *Кучерявый Ю. А., Гаджиева М. Г.* Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005; 1: 71–75.
  64. *Grisham M. B., Jourd'heuil D., Wink D. A.* Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism — implications in DNA damage and mutagenesis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14 (Suppl. 1): 3–9.
  65. *Ивашкин В. Т., Маев И. В., Ланина Т. Л.* и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. 2012; 1: 87–89.
  66. *Sun Q., Liang X., Zheng Q.* et al. High efficacy of 14-ay triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // Helicobacter. 2010; 15 (3): 233–238.
  67. *Yoon J. H., Baik G. H., Kim Y. S.* et al. Comparison of the Eradication Rate between 1-nd 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication // Gut Liver. 2012; 6 (4): 434–439.

# Де-Нол®

висмута трикалия дицитрат

На правах рекламы

RUS/DEN/10.2012/Pre100/062



## НА ЗАЩИТЕ КЛЕТКИ

- Компонент эрадикационной терапии *H. pylori* первой линии<sup>1,2</sup>
- Патогенетическое лечение хронического гастрита и язвенной болезни<sup>3,4</sup>
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи<sup>5</sup>

(1) Коллектив авторов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013;5:113–118.

(2) Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Gut 2012;61(5):646–664.

(3) Аруин Л.И. Эксперимент и клин гастроэнтерол 2006;5:40–49.

(4) Маев И.В. РМЖ, болезни органов пищеварения 2010;18 (28); 1702–1706

(5) Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. РМЖ, Болезни органов пищеварения 2006;8(2):78–81.

(6) Инструкция по медицинскому применению препарата Де-Нол® (П N 012626/01–201112)



Представительство компании Астеллас Фарма Юроп Б. В. в Москве  
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16. Тел.: +7(495) 737 07 56. Факс: +7(495) 737 07 53

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# Клиническая эффективность применения альгинатов как средства оптимизации терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

**В. Б. Гриневич**, доктор медицинских наук

**Е. И. Сас**, доктор медицинских наук

**О. И. Ефимов<sup>1</sup>**, кандидат медицинских наук

*ВМА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург*

**Резюме.** Применение комбинированного альгинат-антацидного средства является универсальным, высокоэффективным и безопасным методом протекции слизистой оболочки пищевода и контроля (профилактики) изжоги, благоприятно влияющим на микробиоценоз кишечника и существенно повышающим качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, альгинаты, кислотный карман, кишечная микробиота.

**Abstract.** The use of combined alginate-antacid medicine is a universal, highly effective and safe method to protect esophageal mucosa and to manage (prevent) heartburn; it also favorably affects intestinal flora and significantly improves the quality of life.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, alginate, acid pocket, gut microbiota.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из самых распространенных кислотозависимых заболеваний, занимающее ведущие позиции в рейтинге экономических затрат министерств здравоохранения развитых стран [1]. Другим важнейшим показателем актуальности данной проблемы является значительное повышение (в 7–30 раз) риска развития пищевода Барретта и аденокарциномы у пациентов с длительным анамнезом ГЭРБ [2, 3].

Последним революционным достижением в области борьбы с ГЭРБ было внедрение в 1980-х годах многообещающей терапевтической группы — ингибиторов протонной помпы (ИПП) и активное развитие лапароскопических антирефлюксных хирургических методов. Действительно, ингибиторы протонной помпы (ИПП) существенно превосходили по эффективности  $H_2$ -гистаминные блокаторы, были более эффективны, чем прокинетики, и не уступали по показателям контроля изжоги хирургическим вмешательствам [4, 5]. Но на сегодняшний день все больше авторов сообщают о недостаточ-

ной эффективности ИПП у отдельных подгрупп пациентов. При этом приблизительно 20–30% пациентов, особенно с неэрозивной рефлюксной болезнью и/или внепищеводными проявлениями, исходно характеризуются плохим ответом на терапию ИПП [6–8]. По данным других авторов через 4 недели терапии ИПП недостаточный ответ отмечался у 40% из 1928 пациентов, причем статистически значимым неблагоприятным фактором являлась не более высокая степень эрозивного эзофагита, а наличие сопутствующего синдрома раздраженного кишечника и висцеральной гиперчувствительности [9].

В настоящее время европейские эксперты выделяют целый спектр механизмов и факторов, определяющих недостаточную эффективность ИПП у конкретного пациента с диагностированной ГЭРБ: низкая приверженность к лечению, нарушение режима дозирования, снижение биодоступности и быстрый метаболизм ИПП, истинная резистентность к ИПП, выраженный ночной кислотный прорыв, неконтролируемый постпрандиальный кислотный карман и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, наличие сопутствующей патологии психологической сферы, гиперчувствительность пищевода (функциональная изжога), эозинофильный эзо-

фагит, нарушение моторики пищевода, дуоденогастральный рефлюкс в сочетании со слабокислым или щелочным гастроэзофагеальным рефлюксом, замедленное опорожнение желудка и гастропарез, сопутствующие функциональные заболевания кишечника (синдром раздраженного кишечника (СРК), пищевая непереносимость, синдром избыточного бактериального роста и другие дисбиотические нарушения) [10–12].

Особый интерес в этом списке представляет постпрандиальный кислотный карман — локальное скопление и концентрирование желудочного сока в области дна желудка, формирующееся через 20–30 минут после еды, достигающее максимальной выраженности через 40–60 минут после еды, имеющее средний объем 50–70 мл и практически полностью восстанавливающееся через 20 минут после его аспирации через зонд [13, 14]. Согласно современным представлениям о патофизиологии ГЭРБ именно сочетание максимальных размеров и проксимального положения кислотного кармана с патологическими транзиторными расслаблениями нижнего пищеводного сфинктера лежит в основе формирования наиболее агрессивных кислотных рефлюксов, повреждающее действие которых значительно потенцируется нарушением клирен-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
nach-med@yandex.ru

са пищевода вплоть до формирования так называемой персистирующей кислотной выстилки в дистальных отделах пищевода [15]. У больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы кислотный карман характеризуется наиболее проксимальным положением, чаще всего он располагается выше диафрагмы и многократно увеличивает долю кислотных рефлюксов [13].

Первым подходом к оптимизации терапии ГЭРБ, в том числе с целью контроля кислотного кармана, стали попытки достижения более выраженной супрессии кислотопродукции в желудке за счет применения двойных доз ИПП, сочетания ИПП и H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов, разработки новых поколений ИПП с более длительным периодом полувыведения, таких как тенаотепразол, сочетания ИПП с активаторами протонных помп (янтарная кислота), а также новых концептуально отличающихся групп препаратов, таких как калий-конкурентные блокаторы кислотопродукции (P-CABs) и антагонисты рецепторов гастрина [11, 12, 16].

Но приведенные стратегии позволяли добиться успеха лишь у 20–30% пациентов с исходно низким ответом на ИПП, при этом значимо увеличивались частота и спектр побочных эффектов терапии [4, 17–19]. Дело в том, что на фоне применения секретолитических препаратов, в частности ИПП, кислотный карман не исчезает, он только уменьшается в размерах, происходит некоторое увеличение его pH и, что интересно, у получающих ИПП пациентов кислотный карман чаще локализуется ниже диафрагмы [20].

В связи с чем в настоящее время большой практический интерес представляет «барьерная стратегия» контроля кислотного кармана [21]. Стратегия барьерной изоляции основана на способности альгинатов при контакте с соляной кислотой образовывать на поверхности кислотного кармана пену и так называемый гелеобразный альгинатный рафт (от англ. raft — плот). Данный барьер имеет нейтральный pH, а также обладает достаточными прочностью и плавучестью, чтобы предупреждать забросы содержимого кислотного кармана в пищевод во время транзитных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. Более того, исследования последних лет свидетельствуют о том, что альгинаты не только изолируют и отодвигают кислотный карман от нижнего пищеводного сфинктера, но и способны полностью его нивелировать при наличии в их составе достаточно сильной

антацидной составляющей, как, например, в комбинированном альгинатно-антацидном средстве Гевискон® Двойное Действие [22]. Быстрое наступление эффекта и его сохранение до 4 часов после приема препарата, отсутствие неблагоприятных взаимодействий с ИПП, барьерная изоляция всех видов рефлюксантов (кислота, желчь, пепсин и др.), а также цитопротективный эффект вязкого пленкообразующего альгинового геля позволяют в настоящее время рассматривать альгинаты в качестве эффективного таргетного средства барьерной изоляции и элиминации кислотного кармана [23]. В связи с этим в отечественных стандартах диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний (5-е Московское соглашение, XIII съезд Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) 12 марта 2013 г.) применение альгинатов рекомендовано в комбинации с ИПП с целью оптимизации комплексной терапии эрозивного рефлюкс-эзофагита или в качестве монотерапии эндоскопически негативной ГЭРБ, а также в качестве одного из базисных средств поддержания ремиссии заболевания.

Другой интересный и многообещающий подход к оптимизации терапии ГЭРБ основывается на все большем количестве данных, свидетельствующих о многоплановой роли микробиоты в развитии и течении заболеваний в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что требует дальнейшего изучения этого аспекта и у больных ГЭРБ. На сегодняшний день установлено, что выраженное изменение процессов ферментации в толстой кишке может само по себе провоцировать возникновение транзитных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и гастроэзофагеального рефлюкса [24]. Позднее были выявлены специфические типы микробиома дистальных отделов пищевода, которые ассоциированы с кишечной метаплазией и эзофагитом [25]. Аналогичным образом в настоящее время активно изучается роль цитокинов в развитии эзофагита и его осложнений, свидетельствующая о том, что эзофагит вызывается не прямым химическим повреждением слизистой оболочки кислотой, а цитокин-индуцированными механизмами [26]. При этом хорошо известно, насколько сильно повышение проницаемости эпителия и бактериальная колонизация различных отделов ЖКТ стимулируют образование провоспалительных цитокинов.

В многочисленных исследованиях установлена роль кишечной микробио-

ты в развитии хронического системного воспаления, сенсibilизации нервных окончаний и развитии висцеральной гипералгезии, формировании моторно-миграционного комплекса, регуляции эндогенной опиоидной системы, плотности/целостности межклеточных контактов и проницаемости эпителия, эпигенетической регуляции экспрессии генов энтеральной нервной системы и т. д. [27–29]. Наряду с акцентированием внимания на негативном дисбиотическом эффекте эрадикационной терапии у больных с кислотозависимыми заболеваниями в литературе все чаще встречаются данные о неблагоприятном влиянии длительного приема ИПП на кишечную микробиоту. Длительный прием ИПП сопровождается развитием синдрома избыточного бактериального роста, повышением восприимчивости к *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae* и *Listeria* spp. [23]. В частности, по данным опубликованного в 2011 г. системного обзора, у принимающих ИПП пациентов восприимчивость к инфицированию *Salmonella* spp. увеличивается в 4,2–8,3 раза (2 исследования), к *Campylobacter jejuni* в 3,5–11,7 раза (4 исследования), а к *C. difficile* в 1,2–5,0 раз (17 исследований) [30].

Целью данного исследования было проведение клинической оценки эффективности применения альгинатов (Гевискон® Двойное Действие) в качестве средства оптимизации терапии ГЭРБ, а также определение характера влияния альгинатов на кишечную микробиоту.

## Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 76 пациентов мужского пола, средний возраст 34,5 ± 9,2 года, 34 пациента с эрозивной (Э-ГЭРБ) и 42 пациента с неэрозивной (Н-ГЭРБ) гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Диагностика ГЭРБ осуществлялась в соответствии с критериями, представленными в стандартах диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний НОГР. Критериями исключения были: наличие тяжелой сопутствующей гастроэнтерологической патологии, психических расстройств, применение антибактериальных средств в течение последних 6 месяцев, алкоголизм. Все пациенты были подвергнуты комплексному лабораторно-инструментальному обследованию: стандартизированные опросники, фиброгастроэзофагоскопия, ульт-

тразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, электрокардиография (ЭКГ), биохимический и общеклинический анализы крови, клинический анализ мочи, анализ кала на дисбактериоз.

Медикаментозное лечение включало два клинических этапа — стационарный и амбулаторный. На стационарном этапе продолжительностью 14 дней пациенты случайным образом с соблюдением сопоставимости по возрасту и эндоскопической картине были распределены в три терапевтические группы. Основная группа (группа I) насчитывала 28 пациентов (12 — с Э-ГЭРБ и 16 — с Н-ГЭРБ), которые на стационарном этапе получали терапию ИПП (Омепразол) в двойной дозировке 20 мг 2 раза в сутки, оптимизированную приемом комбинированного альгинатно-антацидного средства Гевискон® Двойное Действие суспензия по 20 мл 4 раза в сутки. Группа сравнения (группа II) насчитывала 34 пациента (14 — с Э-ГЭРБ и 20 — с Н-ГЭРБ), которые дополнительно к терапии ИПП (Омепразол) в двойной дозировке 20 мг 2 раза в сутки получали антацид  $(\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{Mg}(\text{OH})_2)$  по 20 мл 4 раза в сутки с целью нивелирования возможного различия эффективности схем лечения в группах, обусловленного действием антацидной составляющей препарата Гевискон® Двойное Действие. Группа контроля (группа III) была создана с целью последующей сравнительной оценки влияния альгината на кишечную микробиоту и насчитывала 14 пациентов (6 — с Э-ГЭРБ и 8 — с Н-ГЭРБ), которым дополнительно к терапии ИПП (Омепразол) в двойной дозировке 20 мг 2 раза в сутки в качестве эталонного пребиотического средства давали экструдированные пшеничные отруби, предварительно подвергшиеся ферментации *Saccharomyces cerevisiae* (Эубикор) по 2 пакетика 3 раза в сутки.

Согласно дизайну исследования на амбулаторном этапе продолжительностью 10 дней пациенты с Н-ГЭРБ из дополнительно получавшей антацид группы, у которых несмотря на лечение сохранились жалобы на чувство изжоги, должны были быть переведены на монотерапию комбинированным альгинат-антацидным средством (Гевискон® Двойное Действие) по 10 мл 4 раза в сутки.

## Результаты исследования и их обсуждение

По итогам стационарного лечения пациенты как с Э-ГЭРБ, так и с Н-ГЭРБ, дополнительно получавшие комбиниро-

ванное альгинатно-антацидное средство Гевискон® Двойное Действие, характеризовались достоверно ( $p < 0,05$ ) более выраженной положительной динамикой в отношении: доли пациентов, отмечавших чувство изжоги за последние три дня, и доли пациентов с эпизодами ночной изжоги.

В частности, через 14 дней лечения изжога отмечалась у 1 из 12 (8,3%) пациентов с Э-ГЭРБ, дополнительно получавших альгинат, в то время как в группе антацида — у 4 из 14 (28,6%) пациентов. Аналогичным образом среди пациентов с Н-ГЭРБ изжога встречалась у 2 из 16 (12,5%) пациентов в группе альгината и у 7 из 20 (35%) пациентов в группе антацида.

Чувство ночной изжоги у пациентов с Э-ГЭРБ в группе альгината до лечения встречалось у 3 из 12 (25%), а после лечения не наблюдалось ни у одного из 12 (0%) пациентов, в то время как в группе антацида этот показатель встречался у 4 из 14 (28,6%) пациентов до лечения и у 3 из 14 (21,4%) после лечения. У пациентов с Н-ГЭРБ ночная изжога до лечения встречалась чаще, так, в группе альгината она отмечалась у 4 из 16 (25%) пациентов, а в группе антацида у 6 из 20 (30%) пациентов. Через 14 дней лечения показатель чувства ночной изжоги в группах альгината и антацида составил 0 из 16 (0%) и 4 из 20 (20%) соответственно.

Аналогичным образом дополнительное применение альгината оказалось более эффективным у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Среди пациентов с Э-ГЭРБ, имеющих грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, на фоне приема альгината распространенность показателя чувства изжоги снизилась со 100% (у 4 из 4) до 0% (у 0 из 4) пациентов, в то время как на фоне приема антацида со 100% (у 4 из 4) до 75% (у 3 из 4) пациентов. Аналогичным образом у пациентов с Н-ГЭРБ и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы на фоне приема альгината данный показатель снизился со 100% (у 5 из 5) до 20% (у 1 из 5) пациентов, а на фоне приема антацида со 100% (у 6 из 6) до 66% (у 4 из 6) пациентов.

Выявленное клиническое преимущество дополнительного применения альгината подтверждает описанную в других исследованиях высокую эффективность барьерной стратегии в борьбе с кислотным карманом, в том числе подтвержденную результатами суточного рН-мониторинга [31–33].

Статистический анализ пациентов с достаточным и недостаточным ответом на лечение в группе антацида показал, что недостаточный ответ достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще наблюдался у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом, склонностью к диарее (СРК-подобной симптоматикой) и более выраженными дисбиотическими нарушениями кишечной микробиоты.

Анализ кишечной микробиоты выявил отклонения количественного состава кишечной микробиоты от референтных значений как у пациентов с Э-ГЭРБ, так и у пациентов с Н-ГЭРБ. При этом исходно у пациентов с Н-ГЭРБ отмечалось достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкое содержание бифидобактерий, а также достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокое содержание гемолизирующей кишечной палочки и клостридий.

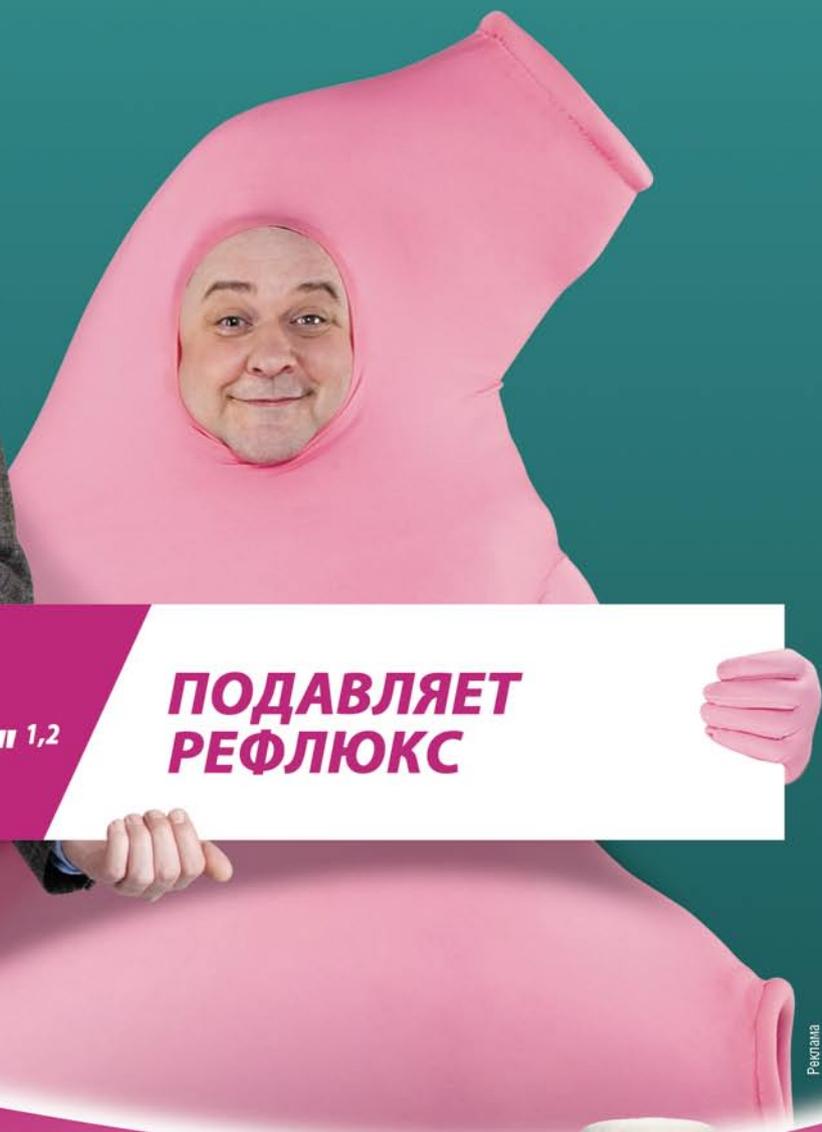
В дальнейшем была проведена сравнительная оценка динамики качественного и количественного состава кишечной микробиоты на фоне лечения в группе альгината и антацида, при этом в качестве эталонного показателя рассматривался эффект пребиотика у аналогичных пациентов.

Положительное изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с Э-ГЭРБ и Н-ГЭРБ отмечалось только в группах альгината и пребиотика. В частности, у пациентов, дополнительно получавших альгинат, отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение средней концентрации облигатной микрофлоры кишечника (бифидобактерии) и статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение патогенной и условно-патогенной микрофлоры (лактозонегативные и гемолизирующие *E. coli*). В то время как у пациентов, дополнительно получавших антацид, наблюдалось только значимое увеличение содержания клостридий. Таким образом, можно предположить, что применение альгинатов, как минимум, может способствовать снижению негативного влияния ИПП на кишечную микробиоту. Более точное определение взаимосвязи между характеристиками кишечной микробиоты и характером течения ГЭРБ, а также эффективностью комплексных схем лечения требует проведения дополнительных исследований.

Оптимизация терапии ГЭРБ путем дополнительного назначения комбинированного альгинатно-антацидного средства Гевискон® Двойное Действие сопровождалась достоверным ( $p < 0,05$ ) приростом показателей физического ролевого функциониро-

# GAVISCON

**ДВОЙНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ**



**НЕЙТРАЛИЗУЕТ  
"КИСЛОТНЫЙ КАРМАН" <sup>1,2</sup>**

**ПОДАВЛЯЕТ  
РЕФЛЮКС**

**И ВАШ ПАЦИЕНТ  
В ХОРОШИХ ОТНОШЕНИЯХ  
СО СВОИМ ЖЕЛУДКОМ!**

1. Kwiatek M.A. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011 May 3.
2. Dettmar PW et al. Int J Clin Pract 2007; 61(10): 1654-62.



вания, общего здоровья и социально-функционального функционирования по сравнению с группой антацида.

На амбулаторном этапе все 7 (100%) пациентов с Н-ГЭРБ, у которых комбинация ИПП + антацид ранее оказалась недостаточно эффективной, через 10 дней монотерапии Гевискон® Двойное Действие не отмечали рецидивов изжоги, не нуждались в применении ИПП по требованию и положительно оценили переход на новый лекарственный препарат.

## Выводы

Оптимизация и повышение эффективности терапии ГЭРБ должны носить персонализированный характер, учитывать анатомические (напр., грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) и физиологические (напр., неконтролируемый кислотный карман) особенности пациента, а также наличие сопутствующих заболеваний органов пищеварительной системы и дисбиотических нарушений микробиоты в различных отделах ЖКТ. Стратегия барьерной изоляции и подавления кислотного кармана комплексным альгинат-антацидным средством Гевискон® Двойное Действие является универсальным, высокоэффективным и безопасным методом протекции слизистой оболочки пищевода и контроля (профилактики) изжоги, благоприятно влияющим на микробиоценоз кишечника и существенно повышающим качество жизни пациентов. Альгинаты следует использовать в составе комплексной базисной терапии пациентов с ГЭРБ, более того, у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ необходимый эффект может быть достигнут на фоне монотерапии альгинатами. ■

## Литература

1. *El-Serag H. B., Sweet S., Winchester C. C., Dent J.* Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. 2013; doi:10.1136/gutjnl-2012-304269.
2. *Thrift A. P., Kramer J. R., Qureshi Z., Richardson P. A., El-Serag H. B.* Age at Onset of GERD Symptoms Predicts Risk of Barrett's Esophagus // *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (6): 915–922.
3. *Oryu M., Mori H., Kobara H.* et al. Differences in the Characteristics of Barrett's Esophagus and Barrett's Adenocarcinoma between the United States and Japan, ISRN // *Gastroenterology*, 2013, v. 2013, Article ID 840690, 8 p.
4. *Bruley des Varannes S., Coron E., Galmiche J. P.* Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24: 905–921.
5. *Galmiche J. P., Hatlebakk J., Attwood S.* et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial // *JAMA*. 2011; 305: 1969–1977.
6. *Dean B. B., Gano Jr. A. D., Knight K.* et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // *Glin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 656–664.
7. *Liker H. R., Ducrotter P., Malfertheiner P.* Unmet medical needs among patients with gastroesophageal reflux disease: a foundation for improving management in primary care // *Dig Dis*. 2009; 27: 62–67.
8. *Mastrorade J. G., Anthonisen N. R., Castro M.* et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma // *N Engl J Med*. 2009; 360: 1487–1499.
9. *Heading R. C., Mönnikes H., Tholen A., Schmitt H.* Prediction of response to PPI therapy and factors influencing treatment outcome in patients with GORD: a prospective pragmatic trial using pantoprazole // *BMC Gastroenterol*. 2011; 11: 52.
10. *Fass R., Sifrim D.* Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors // *Gut*. 2009; 58: 295–309.
11. *Yao-Kuang Wang, Wen-Hung Hsu, Sophie S. W. Wang* et al. Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Gastroenterology Research and Practice*. 2013, v. 2013, Article ID 983653, 12 p.
12. *Galmiche J. P., Zerbib F., Bruley des Varannes S.* Treatment of GORD: Three decades of progress and disappointments // *United European Gastroenterology Journal*. 2013, 1: 140–150, doi: 10.1177/2050640613484021.
13. *Beaumont H., Bennink R. J., de Jong J., Boeckxstaens G. E.* The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // *Gut*. 2010, Apr; 59 (4): 441–451.
14. *McCull K. E., Clarke A., Seenan J.* Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux // *Gut*. 2010, Apr; 59 (4): 430–431.
15. *Quigley E. M., Schmidt-Martin D.* Acid in pocket: a toxic currency // *Gastroenterology*. 2010, Nov; 139 (5): 1786–1788.
16. *Chowers Y., Atarot T., Pratha V. S., Fass R.* The effect of once daily omeprazole and succinic acid (VECAM) vs once daily omeprazole on 24-h intragastric pH // *Neurogastroenterology and Motility*. 2012, vol. 24, № 5, p. 426–431.
17. *Sifrim D., Zerbib F.* Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors // *Gut*. 2012; 61: 1340–1354.
18. *Hunt R. H., Armstrong D., James C.* et al. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers // *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 1949–1956.
19. *Kahrilas P. J., Dent J., Lauritsen K.* et al. A randomized, comparative study of three doses of AZD0865 and esomeprazole for healing of reflux esophagitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1385–1391.
20. *Rohof W., Bannink R., Boeckxstaens G.* Effect of PPIs on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket // *Gastroenterology*. 2012; 142: S-92.
21. *Kahrilas P. J., McColl K., Fox M., O'Rourke L., Sifrim D., Smout A. J. P. M., Boeckxstaens G.* The Acid Pocket: A Target for Treatment in Reflux Disease? // *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1058–1064.
22. *Kwiatk M. A., Roman S., Fareeduddin A.* et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients // *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 59–66.
23. *Katz P. O., Gerson L. B., Vela M. F.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 308–328.
24. *Piche T., Bruley des Varannes S., Sacher-Huvelin S.* et al. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. 2003; 124: 894–902.
25. *Yang L., Lu X., Nossa C. W.* et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome // *Gastroenterology*. 2009; 137: 588–597.
26. *Souza R. F., Huo X., Mittal V.* et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury // *Gastroenterology*. 2009; 137: 1776–1784.
27. *Гриневич В. Б., Сас Е. И., Ефимов О. И., Денисов Н. Л.* Роль микробно-тканевого комплекса кишечника в развитии хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2010. Т. 2. № 4. С. 19–24.
28. *Shenderov B. A.* Gut indigenous microbiota and epigenetics // *Microb Ecol Health Dis*. 2012; 23: 17195.
29. *Aziz Q., Doré J., Emmanuel A., Guarner F., Quigley E. M.* Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions // *Neurogastroenterol Mot I*. 2013, Jan; 25 (1): 4–15.
30. *Bavishi C., Dupont H. L.* Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection // *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 1269–81.
31. *Бордин Д. С.* Роль альгинатов в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Медицинский вестник*. 2012. № 16 (593). С. 16.
32. *Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н., Бумкова Е. Н.* Место альгинатов в современных алгоритмах терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Гастроэнтерология. Приложение Consilium Medicum*. 2012. № 2. С. 12–17.
33. *Янова О. Б., Березина О. И., Ким В. А.* Эффективность нового альгинат-антацидного препарата в устранении постпрандиального рефлюкса // *Лечащий Врач*. 2013. № 4. С. 74–76.

# Нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Е. А. Лялюкова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

**Резюме.** Белково-энергетическая недостаточность широко распространена у пациентов с патологией органов пищеварения, в основе развития которой лежат нарушения кишечного пищеварения и всасывания. В обзоре отражены механизмы белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани, подходы к терапии.

**Ключевые слова:** белково-энергетическая недостаточность, мальабсорбция, мальдигестия, патология органов пищеварения, дисплазия соединительной ткани.

**Abstract.** Protein-calorie deficiency is typical for patients with alimentary organ pathology. The cause of its development is disturbances of intestinal digestion and absorption. Mechanisms of protein-calorie deficiency of patients with conjunctive tissue dysplasia and approaches to therapy are reviewed in the article.

**Keywords:** protein-calorie deficiency, malabsorption, maldigestion, alimentary organ pathology, conjunctive tissue dysplasia.

**П**ристальное внимание к избыточной массе тела у пациентов нередко отвлекает врача от такой не менее важной проблемы, как состояние пониженного питания. При оценке прогноза течения заболевания не всегда учитывается наличие дефицита массы тела, питательной недостаточности, степень метаболических нарушений. Существенная роль в развитии белково-энергетической недостаточности принадлежит процессам нарушенного пищеварения и всасывания в кишечнике.

У пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) признаки белково-энергетической недостаточности регистрируются чаще, чем в среднем по популяции [1]. Являясь фоновым заболеванием, ДСТ определяет многообразие морфофункциональных нарушений различных систем органов.

Процесс пищеварения складывается из последовательно сменяемых этапов работы «пищеварительно-транспортного конвейера» [2]:

- полостного пищеварения;

- пристеночного пищеварения;
- всасывания, внутриклеточного пищеварения и транспорта нутриентов во внутреннюю среду организма.

Нарушения полостного пищеварения (мальдигестия) и всасывания (мальабсорбция) развиваются при различных патологических процессах в желудке, двенадцатиперстной кишке (ДПК), поджелудочной железе, печени, желчевыводящих путях (ЖВП), тонком кишечнике, как органической, так и функциональной природы, и могут захватывать звенья пищеварительной системы как в отдельности, так и комбинированно, тотально, приводя, в конечном итоге, к развитию белково-энергетической недостаточности (рис. 1).

Нарушения полостного пищеварения в кишечнике сопровождаются любыми моторными нарушениями органов пищеварения (как гипер-, так и гипомоторные), встречаются как при недостаточности желудочной секреции, так и при избыточном «закислении» кишечника, недостаточной стимуляции нейропептидной системы и при ее повышенной реактивности. Вторичные воспалительные процессы усугубляют кишечное пищеварение и всасывание. При этом чем выраженнее нарушения пищеварения в кишечнике, тем отчет-

ливее страдает моторная и пищеварительная функция желудка, печени, билиарного аппарата, поджелудочной железы — формируется «порочный круг».

За расстройством полостного пищеварения следуют нарушения пристеночного гидролиза, снижение всасывания нутриентов, витаминов, микроэлементов, прогрессирует белково-энергетическая недостаточность.

## Структурно-функциональные основы мальдигестии у пациентов с ДСТ

Дезорганизация соединительной ткани серозной оболочки, продольного и кругового мышечных слоев, подслизистой, слизистой оболочки полых органов, образующих единый соединительнотканый остов, обуславливает анатомическую вариабельность органов на фоне ДСТ. Аномальные тримеры коллагена чрезвычайно чувствительны к механическим нагрузкам. Изменения размеров, длины органов пищеварения, как правило, рано и в значительной степени отражаются на изменении их функции, снижении сократительной способности с развитием разнообразных гастроэнтерологических синдромов.

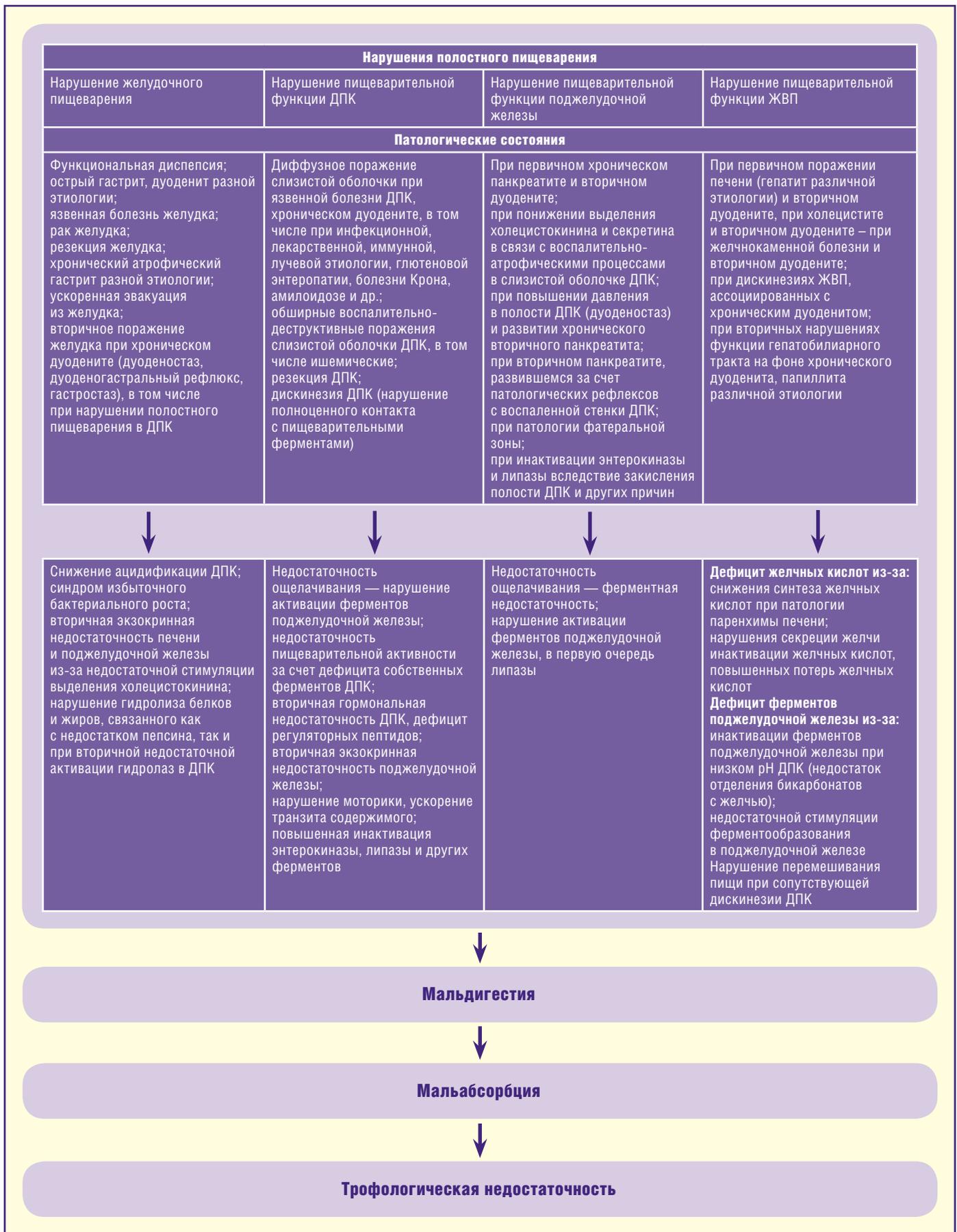


Рис. 1. Механизмы мальабсорбции и мальдигестии [3]

Пищеварительная система у пациентов с ДСТ имеет свои анатомические особенности [4]:

1. Диспластикозависимые изменения со стороны полости рта: высоко расположенное небо, неправильное расположение, скученность зубов, неправильный прикус.
2. Диспластикозависимые изменения сфинктерного аппарата.
3. Диспластикозависимые нарушения фиксации органов (птоз органов): гастроптоз, гепатоптоз, колоноптоз.
4. Диспластикозависимые изменения размеров, длины полых органов (приобретенные в течение жизни): мегаколон, долихосигма, удлинённый желчный пузырь, желудок в форме «чулка».
5. Диспластикозависимые изменения стенки полых органов с развитием дивертикулов (приобретенные в течение жизни): дивертикулы пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника.
6. Грыжи (паховая, бедренная, пупочная, диафрагмальная грыжа, грыжа передней брюшной стенки).
7. Аномалии развития органов пищеварения.

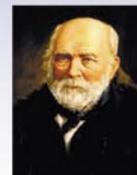


Функциональные расстройства органов пищеварения у пациентов с ДСТ характеризуются манифестностью, разнообразием и персистенцией клинической симптоматики, высокой частотой гипомоторных нарушений и рефлюксов [5–11]. В основе моторно-тонических рас-



Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

## IX Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых



Дата проведения:

16 мая 2014

Дата окончания подачи тезисов:

1 марта 2014

Сайт конференции:

[pirogovka.rsmu.ru](http://pirogovka.rsmu.ru)

Адрес проведения:

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова  
г. Москва, ул. Островитянова, д.1

реклама

стройств и клинических проявлений у лиц с ДСТ лежит комплекс диспластикозависимых анатомических изменений пищеварительной системы (анатомическая вариабельность органов, недостаточность сфинктеров). Наличие гастроэнтерологических жалоб и фенотипических признаков ДСТ (астенический тип конституции, наличие торакодиафрагмального синдрома и др.) должно послужить поводом для проведения углубленного исследования органов пищеварения с целью уточнения причины выявленных расстройств.

Кровоснабжение органов пищеварения у пациентов с ДСТ, имеющих дефицит массы тела, отличается более низким объемом кровотоком в системе спланхнитического кровообращения, что в свою очередь усугубляет всасывание и усвоение нутриентов, витаминов и микроэлементов [12].

### Терапевтические аспекты

Консервативная терапия включает:

- коррекцию моторно-тонических нарушений органов пищеварения;
- нормализацию желчеотделения;
- восстановление микробиотоза кишечника;
- заместительную ферментную терапию;
- коррекцию белково-энергетической недостаточности, гиповитаминоза, дефицита микроэлементов).

Всем пациентам рекомендуется диета с частым дробным питанием, при наличии спланхноптоза — ношение лечебного бандажа.

Для устранения гипомоторно-гипокинетических расстройств показаны прокинетики (домперидон, итоприд) в стандартных дозах, длительность терапии — до 1 месяца, курсами 2–3 раза в год и/или неселективный агонист опиоидных рецепторов (тримебутин). При наличии запоров показан энтерокинетики пруклоприд.

При наличии аномалий желчного пузыря, гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей целесообразно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Помимо холеретического действия препараты нормализуют биохимические свойства желчи, конкурентно снижая всасывание гидрофобных (токсичных) желчных кислот в кишечнике, повышают фракционный оборот при энтерогепатической циркуляции, увеличивают концентрацию желчных

кислот в желчи, угнетая рост про-теолитической кишечной флоры, усиливают желудочную и панкреатическую секрецию, активность липазы, уменьшая проявления относительной панкреатической недостаточности. Образование нетоксичных смешанных мицелл снижает повреждающее действие желудочного рефлюктата на клеточные мембраны при билиарных дуоденогастральных и гастроэзофагеальных рефлюксах. При дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу (и отсутствии диареи) средняя суточная доза — 10 мг/кг в 2 приема в течение от 2 недель до 2 мес. При необходимости курс лечения рекомендуется повторить. При билиарном рефлюксгастрите и рефлюкс-эзофагите — по 250 мг/сут перед сном. Лечение от 10–14 дней до нескольких месяцев, курсами.

Наличие синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике является обоснованием для назначения антибактериальных препаратов (рифаксимин 200 мг 3–4 раза в сутки 7 дней). Угнетение роста про-теолитической флоры сопровождается снижением процессов гниения, подавлением избыточной продукции бактериальных метаболитов, уменьшением выраженности вторичной панкреатической недостаточности. После антибактериальных препаратов назначаются про- и пребиотики. У пациентов с синдромом запора целесообразно назначение лактулозы. При наличии диареи — *Saccharomyces boulardii*, РиоФлора Баланс, Хилак форте в стандартных дозах. Пробиотики обладают трофическим (стимулирует ферментативную активность кишечных дисахаридаз) и иммуномодулирующим действием. Критериями эффективности терапии являются: улучшение общего состояния, купирование метеоризма, нормализация стула и микробиологических показателей.

Дефицит массы тела, диарея, диспепсические расстройства являются показанием для назначения поликомпонентных ферментных препаратов. Для коррекции диспепсических проявлений, как правило, достаточно использование невысоких доз (до 10 тыс. ЕД липазы) с каждым приемом пищи продолжительностью 2 недели, курсами. Показаниями для назначения препарата Мезим форте у пациентов с ДСТ являются: недоста-

точность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, хронические воспалительно-дистрофические заболевания желудка, кишечника, печени и желчного пузыря. Следует подчеркнуть, что преимуществом препарата Мезим форте перед другими ферментными лекарственными средствами является наличие нескольких лекарственных форм, содержащих соответственно 3 500 ЕД липазы, 10 000 ЕД липазы и 20 000 ЕД липазы, что позволяет подбирать дозу препарата индивидуально, в зависимости от тяжести расстройства пищеварения. Возможность титрования и подбора минимально необходимой дозы препарата с учетом клинической ситуации позволяет предотвратить развитие функциональной хронической недостаточности поджелудочной железы при использовании высокодозных ферментных препаратов (10 000 ЕД липазы, 25 000 ЕД липазы).

При сохранении энергонутритивного дисбаланса (дисбаланса между потребностями, уровнем поступления и усвоения нутриентов) решить проблему адекватного потребления нутриентов при обычном рационе у ряда пациентов указанными мерами не удается. Наличие синдрома мальабсорбции обосновывает применение препаратов для дополнительного энтерального питания. Предпочтительным является использование полуэлементных смесей (Нутридринк), состоящих из белковых гидролизатов-олигопептидов, ди- и моносахаридов, триглицеридов с длинными и средними углеводородными цепочками, микроэлементов, витаминов.

В 2001 г. Американским обществом клинического питания был представлен метаанализ 90 исследований, 50 из которых были рандомизированными клиническими (РКИ), по использованию дополнительного энтерального питания у пациентов с белково-энергетической недостаточностью различного генеза [13]. В пяти исследованиях (6%, 2 РКИ) отмечено снижение смертности, в 38 исследованиях (42%, 22 РКИ) — улучшение функциональных возможностей, в 64 исследованиях (71%, 35 РКИ) — улучшение антропометрических и биохимических показателей.

Применение ряда фармакологических препаратов (гормона роста и/или анаболических стероидов) нецелесообразно в свете недавнего сообщения о повышенной смертности у тяжело-

больных пациентов, получавших гормон роста [14–15].

Таким образом, диспластикозависимые структурно-функциональные особенности пищеварительной системы и висцеральной гемодинамики могут рассматриваться в качестве одной из причин прогрессирования белково-энергетической недостаточности у пациентов с ДСТ. Разнообразие гастроэнтерологических синдромов, многокомпонентность патогенетических механизмов нарушений пищеварения у пациентов с ДСТ требуют особого, взвешенного подхода к курации данной категории пациентов. ■

## Литература

1. Лялюкова Е. А. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. 2013.
2. Уголев А. М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л., 1967. 124 с.
3. Маев И. В. Панзинорм форте-Н — эффективное средство для адекватной терапии синдрома мальдигестии/мальабсорбции // Consilium medicum. 2005. Том 07. № 1. С. 12–17.
4. Лялюкова Е. А., Рожкова М. Ю. Дисплазия соединительной ткани: основные гастроэнтерологические проявления // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. 2010. № 6. С. 66–69.
5. Белева Е. Л. Некоторые гастроэнтерологические аспекты соединительнотканых дисплазий: Сб. научных статей. СПб: Изд-во СПб ГМА, 2001. С. 188.
6. Богмат Л. Ф., Савво В. М. Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у подростков с системной дисплазией соединительной ткани сердца. Материалы VIII конференции «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2001. С. 3–4.
7. Смирнова Е. В. Состояние системы гемостаза и особенности клинического течения хронического гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007. 38 с.
8. Солодовник А. Г., Мозес К. Б. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании гастро-дуоденальной патологии у подростков // Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани: материалы I всерос. науч. практ. конф. Омск, 2005. С. 71–72. (Прил. к журн. «Омский научный вестник»; № 5 (32)).
9. Клеменов А. В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Клиническая медицина. 2003; 81 (10): 4–7.
10. Лебедево Т. Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1999. 157 с.
11. Осипенко М. Ф. Аномалии ободочной кишки у взрослых: распространенность, клиника, диагностика, подходы к терапии. Новосибирск, 2005, 160 с.
12. Лялюкова Е. А., Ливзан М. А., Орлова Н. И. Особенности абдоминальной гемодинамики у пациентов астенической конституции со спланхноптозом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы 17-й Российской гастроэнтерологической недели 10–12 октября. Москва, 2011 г. Т. XXI, № 5. С. 180.
13. Akner G., Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders // Am J Clin Nutr. 2001, July, 74: 6–24.
14. Spallarossa P., Rossettin P., Minuto F. et al. Evaluation of growth hormone administration in patients with chronic heart failure secondary to coronary artery disease // Am J Cardiol. 1999; 84: 430–433.
15. Takala J., Ruokonen E., Webster N. R. et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults // N Engl J Med. 1999; 341: 785–792.



## К XXI КОНГРЕССУ ВЫЙДЕТ В СВЕТ XV ВЫПУСК ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА).



Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»); включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых истекла.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами реализующими ЛС.

Реклама 16+

По вопросам приобретения обращаться по адресу:  
109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»  
Тел./факс: +7(499) 267 5004, e-mail: stend@medlife.ru  
Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте <http://www.medlife.ru>

# Пробиотики и пробиотические продукты — дань моде или доказанная эффективность?

Д. В. Усенко<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

С. В. Николаева, кандидат медицинских наук

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

**Резюме.** Исследования позволяют предположить, что многие заболевания имеют взаимосвязь с составом микрофлоры отдельных биотопов организма на генетическом уровне. Контроль за балансом микрофлоры желудочно-кишечного тракта, осуществляемый с применением пробиотиков, позволит предотвратить ряд заболеваний, улучшить качество жизни, снизить лекарственную нагрузку.

**Ключевые слова:** микробиом, нарушение состава кишечной микрофлоры, пробиотики, пробиотические продукты.

**Abstract.** Based on wide scale studies it is possible to assume that many diseases have interrelation with structures of microflora of separate biotopes of an organism at genetic level. Control of the balance of microflora in the gastrointestinal tract, carried out with the use of probiotics will prevent a number of diseases, improve quality of life, reduce the pill burden.

**Keywords:** microbiom, violation of structure of the intestinal microflora, probiotics, pro-biotic products.

Одним из десяти наиболее важных научных открытий первого десятилетия XXI века редакция журнала Science в 2010 г. назвала изучение микробиома человека — совокупности микроорганизмов (преимущественно бактерий), населяющих организм человека [1]. Безусловно, история исследования микрофлоры человеческого организма выходит далеко за рамки прошлого десятилетия. Фундамент современной концепции о кишечной микрофлоре был заложен еще в начале XX века в работах великого русского ученого, основоположника эволюционной патологии, эмбриологии и иммунологии, лауреата Нобелевской премии за 1908 год И. И. Мечникова. Уже тогда, на заре становления иммунологии, И. И. Мечников указывал на центральную роль биопленки из сотен видов микроорганизмов, покрывающих, как перчаткой, кожу и слизистые организма, в поддержании духовного и физического здоровья человека, его устойчивости к воздействию неблагоприятных внешних факторов. За прошедшие годы многие функции нормальной микрофлоры были тщательно исследованы. Главным сдерживающим фактором для полной расшифровки микробиома были проблемы культивирования и идентификации микроорганизмов (традицион-

ные культуральные методы способны идентифицировать не более 5–7% присутствующих в желудочно-кишечном тракте бактерий). Технологический переворот в области молекулярной диагностики и биологии открыл новые возможности для ученых, работающих в сфере исследований микрофлоры. В 2007 г. была начата пятилетняя работа международного консорциума «Микробиом человека», крупнейшими программами которого стали «Human Microbiome Project», реализуемый в США, и европейский проект «MetaHIT» [2]. Американские исследователи (200 человек из 80 мультидисциплинарных исследовательских институтов) занимались изучением около 20 биотопов здорового человека. Европейские ученые сосредоточились на желудочно-кишечном тракте, включив в исследование не только здоровых людей, но и пациентов с болезнью Крона, а также с ожирением.

Согласно опубликованным результатам генетического анализа, собранного в ходе проекта материала, количество видов микроорганизмов, составляющих микробиом человека, достигает 10 тысяч [3]. Большинство из них (88%) попадают в четыре филы (крупнейшие таксономические единицы бактерий и архей) — *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [4]. Благодаря такому разнообразию, объем генетического материала микроорганизмов, обитающих в организме человека, превышает 8 млн уникальных кодирующих генов, что в 360 раз больше,

чем собственно человеческих (22 тыс.). Безусловно, оценить роль каждого гена бактерий и его влияние на метаболизм человеческого организма еще только предстоит.

До настоящего времени отсутствует однозначное мнение по вопросу первичности изменений состава микрофлоры отдельных биотопов и последующего развития заболеваний у людей с определенными генетическими мутациями, или же заболеваний вызывают генетические изменения, проводящие к росту отдельных видов микроорганизмов. В этом направлении интересные данные были представлены группой ученых из университета Корнелла (Cornell University) во главе с Р. Блекхманом (Ran Blekxman) [5]. При сопоставлении генетического профиля 100 людей и населяющих их микроорганизмов по данным банка ДНК проекта «Микробиом человека», Р. Блекхман с коллегами обнаружили 51 мутацию в генах, связанных с численностью бактериальных колоний, живущих в 15 областях тела человека. Часть этих генетических вариаций и соответствующих им микроорганизмов оказалась связана с заболеваниями. В частности, было установлено, что повышенные количества *Bacteroides* в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) встречаются преимущественно у людей с мутациями в гене PCSK2. В свою очередь, мутации в том же гене связаны с диабетом второго типа. При исследовании данных кожного биотопа было установлено, что у людей с мутациями в гене CXCL12, ассоциированном

<sup>1</sup> Контактная информация:  
dusenko@rambler.ru

с кожными заболеваниями, был значительно повышен уровень бактерий *Granulicatella*, чем у людей без мутаций этого гена.

Современные методы коррекции состава микрофлоры ЖКТ включают использование пробиотиков, пребиотиков, а также антибиотиков. На сегодняшний момент накоплен богатый опыт применения пробиотиков, доказана клиническая эффективность лекарственных препаратов пробиотиков в лечении непереносимости лактозы [6], антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) [7–9], атопических заболеваний [10, 11], ротавирусного гастроэнтерита у детей [12], неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Однако не меньший интерес вызывает и возможность предупреждения различных патологических состояний путем включения пробиотиков в повседневный рацион в виде продуктов функционального питания или биологически активных добавок (БАД) к пище.

## Пробиотики в коррекции функциональных нарушений ЖКТ

Наиболее распространенными в клинике внутренних болезней являются симптомы, связанные с функциональными заболеваниями ЖКТ, в частности, с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Часто в комплексной терапии этого заболевания назначаются пробиотики. В ряде исследований было продемонстрировано статистически достоверное облегчение симптомов СРК при использовании лекарственных препаратов пробиотиков как в монокультуре (*Bifidobacterium Infantis* 36524, *Lactobacillus Plantarum* 299v), так и в комбинации (VSL#3) [12–16]. Для уменьшения выраженности гастроинтестинальных симптомов СРК (в частности, болей в животе, метеоризма, запора) у взрослых также может быть полезным ежедневное употребление пробиотических продуктов питания. В исследовании D. Guyonnet с коллегами изучали эффективность и безопасность кисломолочного продукта, содержащего пробиотические бактерии *Bifidobacterium animalis* DN-173010 (Активиа). 371 взрослый участник, сообщивший об абдоминальном дискомфорте, был распределен в три группы, ежедневно употреблявшие в течение 2 недель пробиотический продукт (2 группы, получавшие 1 или 2 стаканчика продукта) или следовавшие своей обычной диете. В начале и в конце исследования по анкетному опроснику испытуемые оценивали гастроин-

тестинальные симптомы (такие как вздутие живота, боли в животе, тяжесть в желудке после еды, запор, вялая работа кишечника) и общий абдоминальный дискомфорт. Улучшение абдоминального дискомфорта отметили большее количество участников, употребляющих тестируемый продукт (группа, получавшая 1 стаканчик (82,5%), группа, получавшая 2 стаканчика (84,3%)), по сравнению с контрольной группой (2,9%). Для обеих групп активного продукта почти все симптомы улучшились значительно больше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) [17]. Однако необходимо отметить, что для купирования симптомов СРК некоторые штаммы пробиотиков оказались неэффективными (*Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) [18–20]. Целесообразность использования пробиотиков при СРК, несомненно, может быть связана, во-первых, с коррекцией дисбаланса микрофлоры кишечника организма-хозяина и с последующим положительным влиянием на перистальтику кишечника, его чувствительность и/или выработку газов в кишечнике [21], а во-вторых, — с коррекцией минимального воспаления или иммунных нарушений, ведущих к нервной и/или мышечной дисфункции кишечника, что сопровождается нормализацией Th1-подобного профиля провоспалительных цитокинов [15]. К сожалению, несмотря на то, что применение пробиотиков выглядит весьма перспективным, подавляющее большинство клинических исследований их эффективности при СРК, проведенных в последние годы, страдает методологической слабостью, особенно из-за малочисленности обследованных выборок (чаще всего менее 35 участников в группе [19, 22]).

## Пробиотики в профилактике антибиотик-ассоциированной и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи

В систематическом обзоре, опубликованном 31 мая 2013 года в Cochrane, на основании анализа базы PubMed (1966–2013), EMBASE (1966–2013), Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний, CINAHL (1982–2013), AMED (1985–2013), ISI Web науки и других источников сделан вывод о безопасности и эффективности применения пробиотиков для профилактики *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDAD) у детей и взрослых, принимающих антибиотики [23]. Наиболее изучена профилактическая эффектив-

ность *S. boulardii* и *L. rhamnosus* GG. Их использование снижало риск ААД с 28,5% до 11,9% (RR 0,44, 95% доверительный интервал от 0,25 до 0,77). При этом было показано, что значимый профилактический эффект достигается при использовании пробиотиков в суточной дозировке более  $5 \times 10^9$  КОЕ (от  $5,5$  до  $40 \times 10^9$  КОЕ в сутки). Среди пробиотических продуктов достоверные результаты по оценке эффективности в профилактике ААД были получены для кисломолочного продукта, содержащего *L. casei* DN-114001 (Actimel) [24]. В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было установлено, что на фоне системной антибактериальной терапии ААД возникла у 7 (12%) из 57 больных, получавших пробиотический продукт, по сравнению с 19 (34%) из 56 больных в группе плацебо ( $p = 0,007$ ). Абсолютное снижение риска составило 21,6% (с доверительным интервалом (ДИ) от 6,6% до 36,6%), а необходимое число пролеченных больных для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода (NTT) оказалось равно 5 (ДИ от 3 до 15). В основной группе участников не было выявлено ни одного случая *C. difficile*-диареи. Напротив, в группе плацебо такая диарея имела место у 9 из 53 больных (17%) ( $p = 0,001$ ). Абсолютное снижение риска *C. difficile*-диареи составило 17% (ДИ от 7% до 27%).

## Пробиотики в профилактике пищевой аллергии и атопического дерматита

Рост числа аллергических заболеваний среди взрослого и детского населения стимулирует поиск методов профилактики и предотвращения манифестации генетически-обусловленной атопии. Роль нарушения микрофлоры ЖКТ в патогенезе аллергических заболеваний достаточно изучена, также как и ее участие в становлении феномена пищевой толерантности у грудных детей. В этой связи профилактический потенциал пробиотиков не вызывает сомнений. В клинических исследованиях продемонстрирован выраженный лечебный эффект *Bifidobacterium lactis* Bb12 и *Lactobacillus* GG [25]. Через 2 месяца после начала приема пробиотического продукта отмечалось выраженное улучшение состояния кожи детей, снижение индекса SCORAD, на фоне значительного уменьшения уровня эозинофильного протеина X в моче.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в кото-

ром приняли участие 62 человека — матери с детьми с высоким риском развития атопического заболевания [26], также было выявлено, что назначение пробиотиков *Lactobacillus GG* и *Bifidobacterium lactis* Bb12 беременным и кормящим матерям значительно снижало риск развития у ребенка аллергического заболевания в течение первых 2 лет жизни. При этом у матерей, получавших пробиотики во время беременности и лактации, отмечалось увеличение уровня противовоспалительного цитокина TGF- $\beta$  в молоке.

В двух последних опубликованных исследованиях, посвященных применению комбинации пробиотиков *L. rhamnosus* 19070–2 и *L. reuteri* DSM 12246 при атопическом дерматите, отмечено уменьшение выраженности кожных проявлений аллергии. При этом достоверно снижался уровень эозинофильного катионного белка, в сравнении с группой плацебо, а также изменялся уровень интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и  $\gamma$ -интерферона.

### **Влияние пробиотиков на мозговую активность**

В июне 2013 г. в журнале *Gastroenterology* были опубликованы результаты первого рандомизированного исследования влияния пробиотического кисломолочного продукта на активность мозга здоровых женщин без гастроинтестинальной или психиатрической патологии [27]. В результате исследования с использованием магнитно-резонансной томографии у женщин, ежедневно употреблявших в течение 4 недель по 2 порции кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis subsp Lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactococcus lactis subsp Lactis*, было выявлено достоверное снижение активности отделов головного мозга, которые управляют обработкой эмоций и чувств. В группах сравнения, употреблявших плацебо-продукт без пробиотиков и не употреблявших исследуемых продуктов, уровень мозговой активности в ответ на эмоциональные раздражители был достоверно выше ( $p < 0,004$ ). На основании полученных данных авторы предполагают возможность положительного влияния пробиотиков на взаимодействие висцеральной и соматосенсорной зон головного мозга и нервной системы кишечника, что в дальнейшем позволит совершенствовать подходы к лечению СРК.

### **Заключение**

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что за последние годы наши знания о механизмах действия пробиотиков значительно расширились, а содержащие их препараты и продукты питания прочно вошли в повседневную жизнь. Их адекватное использование может способствовать оптимизации состава кишечной микрофлоры, что является важным и необходимым инструментом профилактики различных заболеваний и сохранения здоровья человека. ■

### **Литература**

1. Pennisi E. Body's hardworking microbes get some overdue respect // *Science*. 2010; 330: 16–19.
2. Электронный ресурс: [http://www.genomeweb.com//node/1089736?hq\\_e=el&hq\\_m=1293079&hq\\_l=1&hq\\_v=8701270008](http://www.genomeweb.com//node/1089736?hq_e=el&hq_m=1293079&hq_l=1&hq_v=8701270008).
3. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human Microbiome in Health and Disease // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2012; 7: 99–122.
4. Arumugam M. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. 2011; 473 (7346): 174–180.
5. Saey H. Genes may influence body's bacteria // *Science News*. 2012; 181: 12–15.
6. Petoello M. M. et al. Lactose malabsorption in children with symptomatic giardia Lambiainfection: feasibility of yoghurt supplementation // *J. Pediatr. Gastroentero.* 1989; 9: 295–300.
7. Gotz V., Romankiewicz J.A., Moss J., Murray H.W. Prophylaxis against Ampicillin associated diarrhea with a Lactobacillus preparation // *Am. J. Hosp. Pharm.* 1979; 36: 754–757.
8. Johnston B. C. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *CMAJ*. 2006; 175 (4): 377–383.
9. Rolf R. D. The role of probiotic cultures in the control of gastro intestinal Health // *J. Nutr.* 2000; 30: 396–402.
10. Kalliomaki M. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2003; 361 (9372): 1869–1871.
11. Taylor A. L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial // *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (1): 184–191.
12. Pedone C.A., Arnaud C. C, Postaire E. R. et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by Lactobacillus casei on the incidence of diarrhoea // *Int J ClinPrac.* 2000; 54 (9): 568–571.
13. Kim H.J., Vazquez Roque M. I., Camilleri M. et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating // *Neurogastroenterol Motil.* 2005; 17: 687–696.
14. Nobaek S., Johansson M. L., Molin G., Ahrne S., Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is

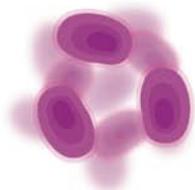
associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1231–1238.

15. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. Lactobacillus and Bifidobacterium irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles // *Gastroenterology*. 2005; 128: 541–551.
16. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J. et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1581–1590.
17. Guyonnet D., Woodcock A., Stefani B., Trevisan C., Hall C. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study // *J Dig Dis.* 2009; 10 (1): 61–70.
18. Camilleri M. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy // *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 264–269.
19. Floch M. H. Use of diet and probiotic therapy in the irritable bowel syndrome: analysis of the literature // *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 243–246.
20. Niv E., Naftali T., Hallak R., Vaisman N. The efficacy of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome — a double blind, placebo-controlled, randomized study // *Clin Nutr.* 2005; 24: 925–931.
21. Quigley E. M. The use of probiotics in functional bowel disease // *Gastroenterol Clin North Am.* 2005; 34: 533–545.
22. Young P., Cash B. D. Probiotic use in irritable bowel syndrome // *Curr Gastroenterol Rep.* 2006; 8: 321–326.
23. Goldenberg J. Z., Ma S. S. Y., Saxton J. D., Martzen M. R. et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD006095. Doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
24. Hickson M., D'Souza A., Muthu N. et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial // *BMJ.* 2007; 335: 80–85.
25. Isolauri E., Kaila M., Mykkanen H. et al Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy.* 2000; 30 (11): 1604–1610.
26. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109 (1): 119–121.
27. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., Jiang Z., Stains J. et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity // *Gastroenterology.* 2013; 144 (7): 1394–401.

СВОЙСТВА КИСЛОМОЛОЧНОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА  
НАПРЯМУЮ ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ СВОЙСТВАМИ ШТАММА ПРОБИОТИКОВ,  
КОТОРЫЕ В НЕГО ДОБАВИЛИ

## L.Casei Imunitass

(Lactobacillus casei DN 114001)



\* Центральный Научно-Исследовательский  
Институт Эпидемиологии Роспотребнадзора

**ЕЖЕДНЕВНАЯ  
ПОМОЩЬ  
ИММУНИТЕТУ**

## Bifidobacterium Actiregularis

(Bifidobacterium animalis DN 173010)



Рекомендовано Российской  
Гастроэнтерологической  
Ассоциацией

**ЕСТЕСТВЕННАЯ  
ПОМОЩЬ  
ПИЩЕВАРЕНИЮ**

на правах рекламы

# Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди

Э. П. Яковенко<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Агафонова, кандидат медицинских наук

А. В. Яковенко, кандидат медицинских наук

А. Н. Иванов, кандидат медицинских наук

А. В. Каграманова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

**Резюме.** Проведено исследование эффективности агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии пациентов с функциональными расстройствами билиарной системы. В результате терапии симптомы функциональных и диспепсических расстройств купированы у большинства пациентов.

**Ключевые слова:** тримебутин, функциональное расстройство желчного пузыря, функциональное расстройство сфинктера Одди, хронический холецистит, моторная функция желчного пузыря, дуоденальная гипертензия, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, рифаксимин, доксициклин, ципрофлоксацин.

**Abstract.** The study, assessing therapy efficacy of opioid receptors agonist trimebutine was carried out in patients with functional disorders of biliary system. It was shown that symptoms of functional disorders and dyspeptic disorders were absent in most of patients.

**Keywords:** trimebutine, functional disorders of the gall bladder, functional disorders of Oddi's sphincter, chronic cholecystitis, gallbladder motility, duodenal hypertension, small intestinal bacterial overgrowth, rifaximine, doxycycline, ciprofloxacin.

**З**аболевания билиарной системы, как органические, так и функциональные, относятся к одной из наиболее распространенных патологий человека [1]. Патология билиарного тракта у большинства пациентов сочетается с функциональными и/или структурными нарушениями двенадцатиперстной кишки (ДПК), которая входит в единую функциональную систему, обеспечивающую нормальную деятельность желчного пузыря (ЖП), отводящих протоков и сфинктера Одди, и, по выражению А. М. Уголева, является гипоталамо-гипофизарной системой брюшной полости.

Дискоординация между сокращениями ЖП и тонусом сфинктеров билиарной системы лежит в основе формирования абдоминального болевого синдрома билиарного типа, для которого характерно наличие болевых приступов в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота длительностью 30 мин и более с сохраняющейся на постоянном уровне умеренной или достаточно выраженной интенсивностью, реци-

дивирующих с различными интервалами (не обязательно ежедневно), приводящих к нарушению повседневной активности или поступлению пациента в отделение неотложной помощи. Боли не купируются после стула, при перемене положения тела, приеме антацидов и при этом отсутствуют другие заболевания, которые могли бы объяснить их наличие. Боли могут сочетаться с одним или более из нижеследующих симптомов: тошнота или рвота, иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область, возникновение в ночные часы. При функциональном расстройстве желчного пузыря (ФРЖП) во время болевого приступа отмечается нормальный уровень сывороточного билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, амилазы или липазы. При функциональном расстройстве сфинктера Одди (ФРСО) билиарного типа допускается транзиторное повышение сывороточного билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, а при ФРСО панкреатического типа — амилазы и/или липазы [2].

Моторные нарушения, а также микробная контаминация ДПК, приводящие к развитию дуоденальной гипер-

тензии, лежат в основе формирования эпигастрального болевого синдрома не билиарного типа и ряда кишечных диспепсических расстройств. С дуоденальной гипертензией связано развитие и/или утяжеление течения ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, анатомически и функционально связанных с ДПК.

В настоящее время принято различать первичные функциональные дискинезии желчевыводящих путей и ДПК, при которых отсутствует органическая патология, и вторичные, которые сочетаются со структурными изменениями билиарного тракта и ДПК, однако принципы их коррекции не имеют существенных различий [3–5].

Основные направления в лечении первичных и вторичных функциональных расстройств билиарного тракта сводятся к нормализации тонуса сфинктеров билиарной системы и снижению дуоденального давления [6, 7]. Для купирования абдоминального болевого синдрома традиционно используются лекарственные препараты, нормализующие моторную функцию билиарной системы и кишечника: спазмолитики или прокинетики [8].

<sup>1</sup> Контактная информация: kafgastro@mail.ru

Однако у значительной части пациентов наблюдаются сочетанные и разнонаправленные нарушения моторики ЖП, сфинктера Одди и кишечника и, в первую очередь, ДПК, что существенно затрудняет выбор препаратов для их коррекции. В данной ситуации целесообразно использовать агонист опиатных рецепторов тримебутин, который широко применяется в нормализации как спастической, так и гипомоторной дискинезии кишечника [9, 10]. Однако имеются лишь единичные публикации об использовании тримебутина при моторных нарушениях билиарного тракта [11], в то же время остается не изученным его влияние на моторику ДПК.

Целью исследования было изучить терапевтическую эффективность, безопасность и переносимость препарата тримебутин (Тримедат®) у больных с первичными и вторичными функциональными расстройствами ЖП и сфинктера Одди билиарного типа.

## Материал и методы исследования

В течение 2007–2013 гг. нами в открытое проспективное исследование эффективности и безопасности препарата Тримедат® было включено 96 пациентов (62 женщины и 34 мужчины) с патологией билиарного тракта, из них 56 с ФРЖП (24 — с отсутствием структурных изменений ЖП и 32 — с наличием хронического бескаменного холецистита в фазе ремиссии) и 40 — с ФРСО билиарного типа, развившимся после холецистэктомии.

Критерием включения больных в исследование явилось наличие болевого абдоминального синдрома билиарного типа, обусловленного нарушением функции ЖП и/или сфинктера Одди (с учетом диагностических признаков Римского консенсуса III). Из исследования исключались больные с воспалительными процессами билиарной системы, требующими хирургического лечения; с изменениями в клинических и биохимических анализах крови, принимающие препараты менее чем за 28 дней до включения в исследование, влияющие на моторную функцию ЖКТ; с онкологическими заболеваниями; с установленным диагнозом «алкоголизм II–III стадии»; с декомпенсированными или нестабильными заболеваниями, затрудняющими оценку эффективности лечения; с непереносимостью исследуемого препарата; при одновременном участии в другом клиническом исследовании, а также жен-

щины, беременные или кормящие грудью. Каждым больным было подписано информированное согласие на участие в исследовании, проведение которого было одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Всем пациентам были проведены клинические исследования; эндоскопия желудка и ДПК с детальным изучением состояния большого дуоденального сосочка; ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, ЖП и билиарных протоков; клинический анализ крови, мочи; биохимический анализ крови с определением активности аминотрансфераз (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина, креатинина. Значительной части пациентов с клиническими признаками кишечной диспепсии была проведена ректороманоскопия, ирригоскопия или колоноскопия и по показаниям — компьютерная томография органов брюшной полости. Для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке всем больным до и через месяц от начала терапии был выполнен лактулозный водородный дыхательный тест с использованием анализатора концентрации ионов водорода в выдыхаемом воздухе EC60 Gastrolyzer (Bedfont Tech. Inst., Великобритания).

Для изучения функционального состояния ЖП и сфинктера Одди использовалась стандартизированная методика динамической ультразвуковой холецистографии с проведением пробы с пищевым раздражителем, содержащим 30 г жира и измерением объема ЖП и диаметра холедоха до и каждые 15 минут в течение 90 минут после приема пробного завтрака. Выделялись следующие типы моторики ЖП: нормальная, гипомоторная и гипермоторная.

Моторная функция ДПК оценивалась с использованием рентгенологического метода. Основными признаками моторных нарушений считались: задержка контраста и/или скопление бария в нижней горизонтальной ветви ДПК свыше 30 сек, эктазия кишки, усиление или снижение перистальтической активности, наличие антиперистальтических волн. Рентгенологическое исследование было выполнено 27 пациентам до начала терапии тримебутином.

В процессе терапии тримебутином нами учитывалась динамика следующих клинических синдромов и симптомов: болевой абдоминальный синдром билиарного типа; эпигастральный болевой синдром не билиарного типа, связан-

ный, главным образом, с моторными нарушениями ДПК (тяжесть и/или тупые, часто опоясывающие боли в эпигастрии, появляющиеся или усиливающиеся сразу после еды, при пальпации определяется болезненность и урчание в проекции ДПК); диспепсические расстройства, обусловленные дуоденальной гипертензией (горечь во рту, чувство быстрого насыщения, обильные воздушные отрыжки или срыгивания горького содержимого, тошнота, режé рвота желчью).

Препарат Тримедат® назначался по 200 мг 3 раза в день за 30 мин до еды, в течение 28 дней. Больным с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке дополнительно назначались в течение 7–10 дней или рифаксимин (Альфа Нормикс) 600–800 мг/сутки, или Ципрофлоксацин 1000 мг/сутки, или Доксициклин 100 мг/сутки — антибиотики, не влияющие на моторную функцию желудочно-кишечного тракта.

Эффективность лечения препаратом Тримедат® оценивалась только по его влиянию на абдоминальный болевой синдром билиарного типа, который является основным диагностическим тестом функциональных расстройств ЖП и сфинктера Одди [2]. Анализ результатов терапии проводился через 4 недели от начала и через 4 недели после окончания лечения. Использовались следующие критерии: ремиссия, при которой наблюдалось полное исчезновение абдоминальных болей билиарного типа; улучшение — значительное уменьшение частоты развития и интенсивности болевого синдрома (при появлении болевого приступа больной не прибегал к дополнительному приему других медикаментов); без эффекта — сохранение болевых приступов в течение 7–10 дней от начала лечения; рецидив — при повторном появлении абдоминального болевого синдрома в течение 28 дней после окончания лечения у больного с наличием ремиссии, достигнутой в процессе курсового лечения тримебутином. В то же время нами изучалась динамика симптомов, связанных с дуоденальной гипертензией. При статистической обработке полученных результатов использовался критерий  $\chi^2$ . Различия между изучаемыми параметрами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

При первичном исследовании у всех наблюдаемых больных выявлялся абдоминальный синдром билиарного и у 56 (58,3%) — не билиарного типа,

## Клинические проявления и моторная функция ЖП у пациентов с ФРЖП и ФРСО в процессе терапии тримебутином

Признаки	Количество пациентов с наличием признака					
	До лечения (n = 96)		По окончании терапии (n = 96)		Через 1 месяц после окончания терапии (n = 96)	
	n	%	n	%	n	%
Номер графы	1		2		3	
Абдоминальные боли билиарного типа	96 <sup>2,3</sup>	100	4 <sup>1</sup>	4,2	6 <sup>1</sup>	6,3
Абдоминальные боли не билиарного типа	56 <sup>2,3</sup>	58,3	13 <sup>1</sup>	13,5	17 <sup>1</sup>	17,7
Диспепсические расстройства, всего	84 <sup>2,3</sup>	87,5	21 <sup>1</sup>	21,9	16 <sup>1</sup>	16,7
Диспепсические расстройства, обусловленные дуоденальной гипертензией	54 <sup>2,3</sup>	56,3	9 <sup>1</sup>	9,4	22 <sup>1</sup>	22,9
Гипомоторная дискинезия ЖП	19 (56) <sup>2,3</sup>	33,9	7 (56) <sup>1</sup>	12,5	7 (43) <sup>1</sup>	16,3
Гипермоторная дискинезия ЖП	29 (56) <sup>2,3</sup>	51,8	9 (56) <sup>1</sup>	16,1	12 (43) <sup>1</sup>	27,9
Нормальная функция ЖП	8 (56) <sup>2,3</sup>	14,3	40 (56) <sup>1</sup>	71,4	24 (43) <sup>1</sup>	55,8
Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке	67 <sup>2</sup>	69,8	21 <sup>1</sup>	21,9	–	–

*Примечание: в скобках указано количество исследованных пациентов; верхний индекс обозначает номера граф, показатели которых имеют статистически достоверные различия с результатами данной графы.*

у 84 (87,5%) — сочетанные диспепсические нарушения, из них у 54 (56,3%) — обусловленные дуоденальной гипертензией. При этом частота выявления болей не билиарного типа и диспепсических нарушений, обусловленных дуоденальной гипертензией, была существенно выше у больных ЖКБ после проведенной холецистэктомии.

Моторная функция ЖП была изучена у всех пациентов до и по окончании терапии и у 43 — через месяц после прекращения лечения. Из 56 пациентов с ФРЖП у 29 (51,8%) была выявлена гипермоторная, у 19 (33,9%) — гипомоторная, у 8 (14,3%) — нормальная функция ЖП. При этом из 32 больных с наличием хронического холецистита и из 24 — с ФРЖП, гипермоторная дискинезия имела место у 9 (28,%) и у 20 (83,3%), гипомоторная — у 18 (56,3%) и у 1 (4,2%) пациента соответственно.

Моторная функция ДПК до начала терапии была изучена у 27 пациентов с наличием диспепсических нарушений, обусловленных дуоденальной гипертензией, из них у 6 — с ФРЖП и у 21 — с ФРСО. Моторные нарушения ДПК были выявлены у 25 (92,6%) больных, из них гипомоторная дискинезия отмечалась у 18 (66,7%), гипермоторная — у 7 (25,9%), при этом из 21 пациента с ФРСО гипомоторная дискинезия имела место у 20 (95,2%).

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке имел место у 67 (69,8%) пациентов и частота его выявления существенно не различалась у больных с ФРЖП и ФРСО.

Динамика клинических признаков и моторной функции ЖП по окончании

и через 4 недели после прекращения терапии тримебутином представлена в табл. 1.

К окончанию курсового лечения препаратом Тримедат® и через месяц после его прекращения у 92 (95,8%) и у 90 (93,8) больных соответственно отсутствовали абдоминальные боли билиарного типа. Отмечено существенное снижение частоты выявления болевого абдоминального синдрома не билиарного типа, диспепсических нарушений, в том числе и обусловленных дуоденальной гипертензией. Таким образом, проведенный анализ частоты выявления клинических симптомов показал, что положительный эффект, достигнутый к окончанию курсового лечения тримебутином, сохранялся у большинства больных и через месяц после прекращения терапии

У значительной части пациентов к окончанию терапии достигнута нормализация моторной функции ЖП, при этом прием тримебутина оказывал положительный эффект как при гипомоторной, так и при гипермоторной дискинезии ЖП. Для оценки влияния препарата Тримедат® на тонус сфинктера Одди нами изучен диаметр холедоха до и через 4 недели после окончания терапии. В результате оказалось, что у больных с ФРЖП в процессе лечения диаметр холедоха существенно не изменялся и составил  $5,3 \pm 0,3$  мм и  $5,1 \pm 0,5$  мм до и после лечения соответственно. В группе больных с ФРСО исходный диаметр холедоха был значительно шире, чем у пациентов с ФРЖП, и к окончанию лечения значительно уменьшился с  $8,1 \pm 0,5$  до  $5,8 \pm 0,3$  мм ( $p < 0,05$ ).

Оценка эффективности курсовой терапии тримебутином была проведена всем

больным, включенным в исследование. В результате оказалось, что клиническая ремиссия заболевания имела место у 95,8% и 93,8%, улучшение — у 4,2% и 2,1%, к окончанию терапии и через 4 недели после прекращения лечения соответственно. Рецидивы заболевания имели место у 4,2% больных, перенесших холецистэктомию (табл. 2).

Таким образом, курсовая терапия препаратом тримебутин оказалась высокоэффективной в купировании и профилактике рецидива абдоминального болевого синдрома билиарного типа, при этом положительный эффект сохранялся и в течение 4 недель после ее прекращения.

Препарат хорошо переносился пациентами, нежелательных явлений и побочных эффектов зарегистрировано не было, как же как и патологических изменений в клиническом анализе крови и мочи, а также в биохимических показателях.

### Обсуждение

При проведении данного исследования была изучена эффективность применения тримебутина у больных ФРЖП и ФРСО билиарного типа. Было установлено, что у наблюдаемых пациентов наряду с типичными абдоминальными болями билиарного типа, свойственными функциональным расстройствам билиарного тракта [2], у 58,3% пациентов были выявлены эпигастральные боли не билиарного типа и у 87,5% — диспепсические кишечные расстройства. Для уточнения механизмов их развития нами изучена моторная функция ДПК и состояние тонкокишечной микрофлоры. При анализе результатов рентгенологического исследова-

5 лет

в России  
на службе  
у профессионалов

# ТРИМЕДАТ®

*Мой ласковый и нежный доктор*



## УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- 🌀 контроль боли
- 🌀 контроль спазма
- 🌀 контроль моторики

## ПРЕПАРАТ ВЫБОРА:

- 🌀 при ВСЕХ формах СРК
- 🌀 при нарушениях моторики и висцеральной чувствительности всего желудочно-кишечного тракта

Рег. номер: ЛРС-005534/07 НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ОАО «Валента Фармацевтика»  
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, 18, стр.2  
тел.: +7 (495) 933-60-80, факс: +7 (495) 933-60-81  
[www.valentapharm.com](http://www.valentapharm.com)  
[www.trimedat.ru](http://www.trimedat.ru)

  
VALENTA

Таблица 2

Признаки	Количество больных			
	К окончанию терапии (n = 96)		Через 4 недели после окончания терапии (n = 96)	
	n	%	n	%
Ремиссия	92	95,8	90	93,8
Улучшение	4	4,2	2	2,1
Отсутствие эффекта	0	0	–	–
Рецидив	0	0	4	4,2

дования было установлено, что у пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта преобладала гипомоторная дискинезия ДПК (66,7%) как с наличием ФРЖП (53,8%), так и при ФРСО (61,3%). Замедление кишечной моторики, как известно, является одним из ведущих факторов риска развития избыточного бактериального роста в тонкой кишке [12], что было подтверждено и результатами собственных исследований. Так, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке был выявлен у 69,8% включенных в исследование пациентов с наличием преимущественно гипомоторной дискинезии ДПК.

Основная роль в терапии функциональных расстройств билиарной системы, развитие которых связано с повышением тонуса сфинктеров ЖП и большого дуоденального сосочка, принадлежит спазмолитическим средствам. В то же время наличие гипомоторной дискинезии ДПК лимитирует их прием. В данной ситуации использование эукинетика тримебутина, который нормализует моторику желудочно-кишечного тракта независимо от ее исходного уровня, патогенетически обосновано. Тримебутин, являясь агонистом периферических  $\mu$ -,  $\kappa$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов, модулирует высвобождение желудочно-кишечных пептидов, таких как мотилин, вазоактивный кишечный пептид, гастрин и глюкагон. В связи с тем, что опиатные рецепторы обнаруживаются в центральной нервной системе, в периферических нервных окончаниях, межмышечном нервном сплетении, а также в клетках гладких мышц, следует предполагать, что они участвуют в регуляции моторики всех отделов пищеварительного тракта. Проведенные в конце 1970-х и начале 1980-х гг. многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что тримебутин ускоряет эвакуацию из желудка, индуцирует преждевременную фазу III мигрирующего моторного комплекса в кишечнике и модулирует

сократительную способность толстой кишки, а также снижает висцеральную чувствительность кишечника и обладает местным обезболивающим действием [13]. В клинической практике тримебутин оказался эффективным как в купировании болевого синдрома у больных синдромом раздраженного кишечника [9, 14], что свидетельствует о его спазмолитическом эффекте, так и в разрешении кишечной непроходимости после оперативных вмешательств и идиопатической псевдообструкции, в том числе и у детей [10], что обусловлено прокинетическим действием препарата. Следовательно, тримебутин является модулятором моторики желудочно-кишечного тракта, что подтверждается также и результатами собственных исследований. Так, к окончанию месячного курса терапии у 95,8% и у 76,8% пациентов купировались абдоминальные боли билиарного и не билиарного типа соответственно и у 72,2% — диспепсические расстройства, связанные с дуоденальной гипертензией. При этом эффективность терапии существенно не различалась от исходного типа моторных нарушений ЖП и/или ДПК.

Таким образом, курсовая терапия препаратом тримебутин приводила к нормализации тонуса сфинктеров билиарной системы, моторики ДПК и ЖП у пациентов с функциональными нарушениями билиарного тракта независимо от исходного состояния моторной функции. К окончанию четырехнедельной терапии у 95,8% больных была достигнута клиническая ремиссия заболевания, которая сохранялась у 93,8% из них в течение месяца после отмены препарата. Препарат хорошо переносился больными, не оказывал побочных эффектов и не влиял на показатели клинического и биохимического анализа крови, что свидетельствует о его безопасности и позволяет рекомендовать для лечения пациентов функциональными расстройствами ЖП и сфинктера Одди. ■

## Литература

1. Максимов В. А., Далидович К. К., Чернышов А. Л. и др. Современная терапия заболеваний органов пищеварения. М.: Издательство АдамантЪ, 2011. 712 с.
2. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1377–1390.
3. Лоранская И. Д., Вишневская В. В. Изучение моторной функции желчевыводительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта // *Русский медицинский журнал*. 2005. Том 7, № 1. С. 2–7.
4. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Агафонова Н. А. и др. Дисфункция сфинктера Одди, связанная с холецистэктомией (диагностика, лечение) // *Практикующий врач*. 2000. № 17. С. 26–30.
5. Romero Y., Johnson L., Thistle G. L., Longstreth G. F. et al. Questionnaire for the Assessment of Biliary Symptoms // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. P. 1042–1051.
6. Минушкин О. Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика и лечебные подходы). М., 2002. 20 с.
7. Яковенко Э. П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2002. № 1. С. 1–4.
8. Самсонов А. А., Никушина И. Н., Павлеева Е. Е. Диагностика и терапия функциональных расстройств билиарного тракта // *Фарматека*. 2013. № 6. С. 98–105.
9. Lee S. W., Kim I. S., Song J. H. et al. Clinical trial of polybutine (trimebutine maleate) in patients with irritable colon syndrome // *N. Med. J. (Seoul)*. 1981. Vol. 24. P. 52–59.
10. Akhove Y., Chaussade S., Guerre J. et al. Manometrie de l'intestin grele dans le diagnostic des maladies motrices de l'intestin grele: interet d'une stimulation pharmacologique par la trimebutine. (Abstract) // *Gastroenterol. Clin. Bio.* 1990. Vol. 14. P. A10.
11. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии нарушений моторной функции желчевыводящих путей // *Consilium medicum*. 2008. № 8. С. 52–57.
12. Toskes P. P., Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome // *Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 2003. Vol. 2. P. 1523–1548.
13. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action effects on gastrointestinal function and clinical results // *J. Int. Med. Res.* 1997. Vol. 25 (5). P. 225–246.
14. Ghidini O., Saponati G., Intriери L. Single drug treatment for irritable colon: rociverine versus trimebutine maleate // *Curr. Ther. Res.* 1986. Vol. 39. P. 541–548.

# Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике

Е. Ю. Плотникова\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Краснова\*\*, кандидат медицинских наук

К. А. Краснов\*\*, кандидат медицинских наук

Е. Н. Баранова\*

\* ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

\*\* МБУЗ ГКБ № 3 им. М. А. Подгобунского, Кемерово

*Резюме.* Приводятся этиопатогенетические механизмы, клинические признаки и методы диагностики ларингофарингеального рефлюкса. Описаны современные методы лечения, предусматривающие диету, модификацию образа жизни, физические методы лечения и фармакотерапию, а также показания для хирургического лечения.

*Ключевые слова:* гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, ингибиторы протонной помпы, прокинетики.

*Abstract.* Etiopathogenetic mechanisms, clinical indicators and diagnostic methods of laryngopharyngeal reflux. Modern treatment methods are described that presume diet, changing of the mode of life, physical treatment methods and drug therapy as well as indications for surgery.

*Keywords:* gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, proton-pump inhibitor, promotility agents.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных в структуре патологии желудочно-кишечного тракта. На Международном конгрессе гастроэнтерологов, прошедшем в Монреале в 2005 г., было выработано единое определение заболевания, описание симптомов и классификация заболевания, которые легли в основу Монреальского консенсуса [1]. В Консенсусе клинические проявления ГЭРБ разделены на пищеводные и внепищеводные синдромы. Наличие рефлюкс-ассоциированных симптомов при отсутствии повреждения слизистой пищевода расценивается как пищеводный синдром, проявляющийся исключительно симптомами, а при наличии повреждения слизистой пищевода — как пищеводные синдромы с повреждением пищевода (осложнения). Внепищеводные синдромы разделили, в свою очередь, на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена, и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается. К внепищеводным синдромам с установленной связью с ГЭРБ отнесены — рефлюкс-кашель, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма

и рефлюкс-индуцированное разрушение зубной эмали, а к синдромам с предположительной ГЭРБ-связью — фарингит, синуситы, легочный идиопатический фиброз и рецидивирующий средний отит [2, 3].

Само слово «рефлюкс» в дословном переводе означает «обратный поток». ГЭРБ выявляется у многих пациентов с хроническим ларингитом. Оториноларингологи часто относят к этому состоянию ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР), представляющий ретроградное попадание содержимого желудка — кислоты и пепсина, а также желчных кислот в гортаноглотку [4, 5]. Существует ряд синонимов для ЛФР, например, экстраэзофагеальный рефлюкс, рефлюкс-ларингит и гортанный рефлюкс. В настоящее время не существует «золотого стандарта» в диагностике ЛФР, и, следовательно, данные о его эпидемиологии ограничены. В одном из исследований с участием 105 нормальных здоровых волонтеров у 86% был выявлен ларингофарингеальный рефлюкс во время проведения им ларингоскопии [6]. В метаанализе A. L. Merati и соавт. проанализировали данные показаний зондовой рН-метрии у 264 пациентов с ЛФР, в результате гастроэзофагеальный рефлюкс был выявлен у 10–60% больных [7]. Исследования, подобные этим, показывают, что ЛФР является

обычным явлением в общей популяции, однако его необходимо диагностировать у некоторых пациентов для назначения адекватного лечения.

В норме верхний пищеводный сфинктер и в некоторой степени гортань защищают нижние дыхательные пути от попадания в них содержимого из пищевода и желудка. Гортань очень хорошо иннервирована, и любой пищеводный рефлюкс у нормального человека вызывает защитный кашель. У пациентов с ЛФР этот «механизм безопасности» может потерпеть неудачу. Например, проведенное J. E. Aviv и соавт. исследование показало, что сенсорный дефицит может играть определенную роль в формировании ЛФР. Авторы обнаружили снижение гортанного рефлекса в ответ на эндоскопическую инсuffляцию воздуха пациентам с документированным ЛФР [8]. Большинство исследователей предлагают два основных патофизиологических механизма для ЛФР, которые прямо или косвенно обуславливают повреждение гортани содержимым пищевода и желудка. Прямой механизм является результатом действия желудочного содержимого (кислоты, пепсина и/или желчных кислот), действуя непосредственно на слизистую оболочку гортаноглотки. Косвенный механизм проявляется в результате воздействия рефлюктата на рефлекс

<sup>1</sup> Контактная информация:  
eka-pl@rambler.ru

Таблица 1

Шкала рефлюксных признаков	
Ларингоскопические признаки	Наличие/выраженность признака в баллах
Подгортанный отек	0 (нет); 2 (есть)
Вентрикулярная облитерация	0 (нет); 2 (частичная); 4 (полная)
Эритема/гиперемия	0 (нет); 2 (локальная); 4 (диффузная)
Отек голосовых связок	0 (нет); 1 (легкий); 2 (умеренный); 3 (тяжелый); 4 (полипоидный)
Диффузный отек гортани	0 (нет); 1 (легкий); 2 (умеренный); 3 (тяжелый); 4 (обструктивный)
Гипертрофия задней комиссуры	0 (нет); 1 (легкая); 2 (умеренная); 3 (тяжелая); 4 (обструктивная)
Гранулемы или грануляции	0 (нет); 2 (есть)
Утолщение эндоларингеальной слизистой	0 (нет); 2 (есть)
Всего, баллы	

Таблица 2

Опросник «Индекс рефлюксных симптомов»	
В течение последнего месяца насколько следующие проблемы Вас беспокоили?	0 — нет проблем; 5 — серьезные проблемы
1. Осиплость или другие проблемы с голосом	0 1 2 3 4 5
2. Чувство першения в горле	0 1 2 3 4 5
3. Чрезмерное отхаркивание слизи или затекание из носа	0 1 2 3 4 5
4. Затруднения при глотании пищи, жидкости или таблеток	0 1 2 3 4 5
5. Кашель после еды или после перехода в горизонтальное положение	0 1 2 3 4 5
6. Затруднения дыхания или эпизоды удушья	0 1 2 3 4 5
7. Мучительный или надсадный кашель	0 1 2 3 4 5
8. Ощущение чего-то липкого в горле или комка в горле	0 1 2 3 4 5
9. Изжога, боль в груди, кислая отрыжка	0 1 2 3 4 5
Всего, баллы	

торные структуры гортани. Считается, что это раздражение вызывает бронхоспазм, который в свою очередь стимулирует вагусный ответ, в результате чего обычно возникает непродуктивный кашель. Деликатный мерцательный эпителий задней стенки гортани, который в норме эвакуирует слизь из трахеи, существенно повреждается от контакта с гастроуденальными химическими агентами, что может привести к слизистому стазу в гортани и неприятным ощущениям [9]. В последнее время предполагается, что фермент карбоангидраза, стимулирующий секрецию бикарбонатов, защищает ткани гортани от рефлюкса и что этот защитный механизм может быть нарушен в гортани у пациентов с ЛФР [10].

Большинство пациентов с диагнозом ЛФР могут не иметь классических симптомов ГЭРБ. Основными симптомами ЛФР являются такие респираторные жалобы, как боль или жжение в горле, хронический кашель (51%), чрезмерное отхаркивание слизи (42%), дисфония (71%), дисфагия (35%), ком в горле (47%), вертикальный (дневной) рефлюкс, ларингоспазм [11].

По оценкам исследователей считается, что до 50% пациентов с гортанными и голосовыми расстройствами имеют рефлюкс [12]. На основании данных ларингоскопии в 2001 г. была разработана специальная шкала «рефлюксных признаков» (ШРП), которая включала 8 характерных ларингоскопических симптомов с общей оценкой их тяжести от 0 до 26 баллов, которые представлены в табл.1 [13]. Проведенные M. F. Vaezi и соавт. исследования показали, что наличие более 7 баллов по ШРП на 95% коррелировало с положительными данными эзофагеального суточного рН-мониторинга и позволяло предполагать наличие ЛФР [14]. Многие пациенты с ЛФР часто обращаются к фониадру, так как у них нет патогномичных жалоб. Если дисфония у пациента продолжается более трех месяцев, ему необходимо назначить обследование на выявление ЛФР [15].

К сожалению, специфичность ларингоскопических находок и их оценка с помощью представленной ШРП не слишком высока [6]. В 2002 г. авторами, разработавшими ШРП, был также предложен опросник «Индекс рефлюксных симптомов» (ИРС), реко-

мендуемый для оценки эффективности лечения ЛФР при помощи ингибиторов протонной помпы (ИПП), который состоит из 9 вопросов и включает в себя динамическую оценку по ряду показателей (табл. 2). Каждый симптом ИРС оценивается в течение последнего месяца в баллах от 0 (нет проблем) до 5 (серьезные проблемы). Число баллов более 13 коррелирует с положительным результатом рН-мониторинга [13]. Это самоуправляемый инструмент, который помогает клиницистам оценить клиническую тяжесть симптомов ЛФР на момент постановки диагноза, а затем в динамике после лечения. ИРС значительно выше у пациентов с ЛФР, чем у здоровых людей (21,2 против 11,6,  $p < 0,001$ ). Тем не менее, этот показатель редко используется врачами общей практики и оториноларингологами [16]. В 2004 г. R. Williams и соавт. предложили шкалу оценки степени тяжести хронического ларингита при оториноларингологических проявлениях внепищеводной формы ГЭРБ: 0 степень — отсутствие признаков воспаления, I степень (легкая) гиперемия и/или отек в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства, II степень (средней тяжести) — распространение гиперемии и/или отека за пределы области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства на голосовые складки, III степень (тяжелая) — наличие изъязвлений в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства или распространение воспалительного процесса в подгортанной отдел гортани [17].

Как известно, наиболее чувствительным тестом для практической диагностики патологического кислотного гастроэзофагеального рефлюкса является суточный внутрипищеводный рН-мониторинг, когда производится постоянная регистрация внутрипищеводного рН на расстоянии 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера. В качестве стандартного теста для диагностики ЛФР предлагается амбулаторное 24-часовое внутрипищеводное гипофарингеальное рН-мониторирование с применением двух рН-датчиков, при этом второй (проксимальный) рН-датчик для фиксации супраэзофагеального рефлюкса как причины ЛОР-расстройств устанавливается на 5 см выше верхнего пищевого сфинктера (ВПС) [18]. К сожалению, хотя гипофарингеальный рН-мониторинг является более чувствительным тестом для идентификации

пациентов с ГЭРБ-индуцированными ЛОР-расстройствами, его отрицательные результаты не могут исключить ЛФР из-за непостоянного характера заболевания и вариабельности. В настоящее время разработан более точный и комфортный для пациента метод диагностики ЛФР путем измерения назо- и орофарингеального рН с помощью специальной системы измерения Restech's Dx-pH, позволяющей записывать колебания рН в полости рта и носоглотки каждые 1/2 с в течение 48 ч [14, 19].

Лечение пациентов с ЛФР должно включать в себя диету, модификацию образа жизни, физические методы лечения и фармакотерапию. Модификация питания и образа жизни предполагает выполнение пациентом следующих рекомендаций:

- после принятия пищи следует избегать наклонов вперед, следует ложиться спать с приподнятой головой;
- не носить тесную одежду и тугие пояса;
- избегать обильных приемов пищи;
- не есть на ночь;
- ограничить потребление продуктов, вызывающих снижение давления нижнего пищевого сфинктера (НПС) и оказывающих раздражающее воздействие (жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые);
- отказаться от курения;
- нормализовать массу тела.

Продукты и напитки, содержащие кофеин, алкоголь, шоколад и мяту, расслабляют нижний пищеводный сфинктер и увеличивают кислотопродукцию желудка, а газированные напитки с/или без кофеина усиливают рефлюкс и отрыжку. Кроме того, должен быть ограничен прием кислых продуктов (с рН ниже 4,6), таких как цитрусовые и другие кислые фрукты, помидоры, сухие вина и некоторые другие. Модификация образа жизни, которая может уменьшить симптомы ЛФР, а также другие проявления экстрапищеводного рефлюкса, включают отказ от курения и потерю веса. Исследование D. L. Steward и соавт. [20] показали, что изменение образа жизни в течение 2 и более месяцев, с/или без терапии ИПП, значительно уменьшало симптоматику хронического ларингита.

Медикаментозная терапия обычно включает в себя ИПП, агонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, прокинетики и криопротекторы для слизистой оболочки гортани. Эмпирическая терапия с ИПП является оправданной, потому что может помочь в диагностике

ex juvantibus (от лат. ex — исходя из, juvanus — помогающий), т. е. лечение, проводимое в целях уточнения диагностики. На сегодняшний день исследование эффективности ИПП в терапии ЛФР пациенты произвели широкий диапазон ответов [21].

Исследования, проводимые по оценке эффективности применения ИПП при ЛФР, показывают результаты от очень хороших, где процент ответов достигает 70%, до отсутствия различий с плацебо [22]. Контролируемое исследование с использованием лансопразола по 30 мг два раза в день в течение трех месяцев у 22 пациентов с идиопатическим хроническим ларингитом показало, что у 50% пациентов в группе лечения был полный ответ по сравнению с 10% в контрольной группе [23]. Однако другое исследование с применением лансопразола в аналогичной дозировке и режиме не выявило различий в частоте ответов у пациентов с ларингофарингитом [24]. Крупномасштабное мультицентровое исследование с участием 145 пациентов с подозрением на ЛФР не показало преимущества приема эзомепразола по 40 мг два раза в сутки в течение четырех месяцев в сравнении с плацебо [25]. Одно из последних исследований с участием 85 пациентов с ЛФР показало, что прием ИПП два раза в день был более эффективен, чем один раз, и что удлинение курса лечения с двух до четырех месяцев привело к большему количеству положительных ответов [26]. В целом, при ЛФР обосновано применение стандартной дозы ИПП два раза в день в течение двух-трех месяцев. Современные рекомендации не предполагают использование H<sub>2</sub>-блокаторов в комбинации с ИПП у пациентов с предполагаемым ЛФР [27, 28]. Для достижения наилучших результатов ИПП следует принимать натощак за 30 минут до еды, курс лечения 2–6 месяцев до достижения полной гистологической ремиссии ларингита [29]. Пациенты, качество жизни и симптоматика у которых не улучшаются после двух-трех месяцев терапии, скорее всего, не имеют ГЭРБ как причину ЛФР, но они должны быть обследованы на наличие смешанного (билирного) рефлюкса с использованием манометрии и рН-мониторинга [30]. При полном отсутствии эффекта от приема ИПП необходима переоценка симптомов с участием специалистов пульмонолога и аллерголога [31, 32].

Необходимую комплексную диагностику и лечение ЛФР продемонстрировала Э. Ф. Кокорина, которая оценивала кроме эндоскопических признаков эзофагита, степень тяжести хронического ларингита при оториноларингологических проявлениях внепищеводной формы ГЭРБ по шкале Williams, уровень дисфонии оценивался по балльной шкале Consensus Auditory-Perceptual Evaluation of Voice (CAPE-V), предложенной американской ассоциацией по проблемам речи, языкового развития и слуха (American Speech-Language Hearing association, 2003). У всех пациентов проводилась коррекция ГЭРБ с применением препаратов ИПП, для лечения ЛФР в основной группе пациентов добавлялся препарат Эреспал по стандартной схеме в течение 3 недель. Длительность стандартной антирефлюксной терапии составила 3 мес. Оценка ЛФР в динамике проводилась несколько раз до 6 месяцев после лечения — было выявлено статистически значимое ускорение регресса рефлюксиндуцированных изменений в гортани у пациентов основной группы [33]. И. Л. Кляритская, А. П. Балабанцева в своем исследовании показали, что применение двойных доз ИПП (пантопразола) на протяжении 12 недель приводит к значительному уменьшению симптомов ЛФР по сравнению с контрольной группой. Оптимальная длительность лечения составляет 6–12 мес, а после прекращения приема препаратов через 6 недель приводит к увеличению баллов по опроснику «Индекс рефлюксных симптомов» [34].

Необходимо рассмотреть вопрос о применении прокинетики в комплексном лечении как ГЭРБ, так и ЛФР, который является проявлением ГЭРБ. Такие препараты, как метоклопрамид, домперидон, цизаприд и тегасерод применялись у пациентов с ГЭРБ в прошлом, но регулярное использование этих препаратов не рекомендуется современными стандартами из-за ограниченных показаний и высокого профиля побочных эффектов [35]. В терапии ГЭРБ сегодня по показаниям применяются прокинетики итоприд и мозаприд, к сожалению, последний не зарегистрирован в России. Итоприд, зарегистрированный в России с 2007 г., используется у больных с ЛФР в качестве адьюванта вместе с ИПП, а также при других экстрапищеводных синдромах, ускоряя темпы уменьшения симптоматики [36].

37]. Е. П. Олейник и соавт. рекомендуют применение итоприда, опираясь на собственный опыт применения его почти у 1000 пациентов, в комплексном лечении всех видов нарушений голоса на фоне ГЭРБ и ЛФР [38]. Ф. В. Семенов и соавт. в исследовании с участием 200 пациентов с ЛФР оценили эффективность двухнедельного курса итоприда в лечении отоларингологических проявлений ЛФР. Применение его привело к уменьшению субъективных жалоб пациентов и ослаблению выраженности таких ларингоскопических признаков, как гиперемия и отечность слизистой оболочки черпаловидных хрящей [39].

В литературе существует несколько научных публикаций в отношении реабилитационного логопедического лечения ЛФР специальными голосовыми упражнениями, укрепляющими мышцы гортани, и в некоторых центрах такая терапия проводится эмпирическим путем без медицинской доказательной поддержки. Недавно был опубликован отчет по реабилитационной гортани в лечении хронического кашля, связанного с ГЭРБ, со значительным улучшением симптомов [40].

Роль хирургической фундопликации у пациентов, резистентных даже к высоким (двойным) дозам ИПП, остается спорной. В исследовании J. Swoger и соавт. оценили симптоматику у 10 ИПП-резистентных пациентов после фундопликации по сравнению с 12 ИПП-резистентными пациентами, которые продолжали консервативное лечение с применением двойных доз ИПП, показано, что только у 1 пациента (10%) был эффект от фундопликации, что не отличалось от группы сравнения (7%) [41]. Однако роль хирургического вмешательства у ИПП-резистентных пациентов, которые имеют аномальный некислотный рефлюкс остается значимой. Их можно успешно лечить с помощью лапароскопической фундопликации по Ниссену [42]. На сегодняшний день клиническое руководство Общества американских желудочно-кишечных и эндоскопических хирургов рекомендует антирефлюксную хирургию пациентам, которые: не смогли или не переносят препараты; имеют значительные экстраэзофагеальные проявления, такие как аспирации, астма или кашель; имеют язвенные стриктуры как осложнение ГЭРБ [43].

Таким образом, не существует специфических поражений гортани при

ларингофарингеальном рефлюксе, поэтому диагностика этой патологии должна быть комплексной и включать в себя как ЛОР-методы обследования, так и гастроэнтерологические. Лечение ларингофарингеального рефлюкса также должно быть комплексным от модификации образа жизни и применения местных средств до длительного курса ингибиторами протонной помпы и прокинетики в адекватной дозировке, а при их неэффективности должны использоваться хирургические методы лечения. ■

**Литература**

1. *Vakil, N. van Zanden S. V., Kahrilas P. et al.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 1900–1920.
2. *Katz P. O., Gerson L. B., Vela M. F.* Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am J Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 308–328.
3. *Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А.* Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генвеяля к Монреалю // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2007. № 5. С. 4–10.
4. *Koufman J. A., Aviv J. E., Casiano R. R., Shaw G. Y.* Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002. Vol. 127. P. 32–35.
5. *Ford C. N.* Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 1534–1540.
6. *Hicks D. M., Ours T. M., Abelson T. I. et al.* The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers // *J Voice.* 2002. Vol. 16. P. 564–579.
7. *Merati A. L., Lim H. J., Ulualp S. O., Toohill R. J.* Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005. Vol. 114. P. 177–182.
8. *Aviv J. E., Liu H., Paredes M. et al.* Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000. Vol. 109. P. 1000–1006.
9. *Hanson D. G., Jiang J. J.* Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux // *Am J Med.* 2000. Vol. 108. P. 112S–119S.
10. *Johnston N., Bulmer D., Gill G. A. et al.* Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003. Vol. 112. P. 481–491.

11. *Koufman J. A.* The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury // *Laryngoscope.* 1991. Vol. 101. P. 1–78.
12. *Koufman J. A., Amin M. R., Panetti M.* Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000. Vol. 123. P. 385–388.
13. *Belafsky P. C., Postma G. N., Koufman J. A.* The validity and reliability of the reflux finding score (RFS) // *Laryngoscope.* 2001. Vol. 111. P. 1313–1317.
14. *Vaezi M. F.* Sensitivity and specificity of reflux-attributed laryngeal lesions: experimental and clinical evidence // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 115, (Suppl. 3 A). P. 97 S–104.
15. *Karkos P. D., Yates P. D., Carding P. N., Wilson J. A.* Is laryngopharyngeal reflux related to functional dysphonia? // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007. Vol. 116, № 1. P. 24–29.
16. *Ahmed T. F., Khandwala F., Abelson T. I. et al.* Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians // *Am J Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 470–478.
17. *Williams R. B., Szczesniak M. M., Maklean H. M. et al.* Predictors of Outcome in an Open Label, Therapeutic Trial of High-Dose Omeprazol in Laryngitis // *Am J Gastroenterol.* 2004. Vol. 42. P. 776–785.
18. *Vincent D. A. Jr., Garrett J. D., Radionoff S. L. et al.* The proximal probe in oesophageal pH monitoring: development of a normative database // *J. Voice.* 2000. Vol. 14. P. 247–254.
19. *Ayazi S., Lipham J., Hagen G. et al.* A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold // *J. Gastroenterol. Surg.* 2009. Vol. 13 (8). P. 1422–1429.
20. *Steward D. L., Wilson K. M., Kelly D. H. et al.* Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngopharyngitis: a randomized placebo-control trial // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004. Vol. 131. P. 342–350.
21. *Martinucci I., de Bortoli N., Savarino E. et al.* Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease // *Ther Adv Chronic Dis.* 2013. Nov. Vol. 4 (6). P. 287–301.
22. *Vaezi M. F.* Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // *Clin Cornerstone.* 2003. Vol. 5. P. 32–38.
23. *El-Serag H. B., Lee P., Buchner A. et al.* Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial // *Am J Gastroenterol.* 2006. Vol. 96. P. 979–983.
24. *Havas T. et al.* Posterior pharyngolaryngitis: double blind randomized placebo controlled

- trial of proton pump inhibitor therapy // Aust J Otolaryngol. 1999. Vol. 3. P. 243–246.
25. *Vaezi M. F., Richter J. E., Stasney C. R.* et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole // Laryngoscope. 2006. Vol. 116. P. 254–260.
26. *Park W., Hicks D. M., Khandwala F.* et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response // Laryngoscope. 2005. Vol. 115. P. 1230–1238.
27. *Peghini P. L., Katz P. O., Castell D. O.* Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects // Gastroenterology. 1998. Vol. 115. P. 1335–1339.
28. *Fackler W. K., Ours T. M., Vaezi M. F., Richter J. E.* Long-term effect of H2 RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. P. 625–632.
29. *Belafsky P. C., Postma G. N., Koufman J. A.* Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI) // J Voice. 2002. Vol. 16. P. 274–277.
30. *Yuksel E. S., Vaezi M. F.* Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain // Swiss Med Wkly. 2012. Vol. 142. P. 135–44.
31. *Kahrilas P., Shaheen N., Vaezi M.* et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2008. Vol. 135 (4). P. 1383–1391, e1381–e1385.
32. *Zerbib F., Stoll D.* Management of laryngopharyngeal reflux: an unmet medical need // Neurogastroenterol Motil. 2010. Vol. 122. P. 109–112.
33. *Кокорина В. Э.* Применение препарата эреспал в схемах коррекции рефлюксиндуцированного ларингита // Вестник оториноларингологии. 2010. № 6. С. 61–63.
34. *Клярцкая И. Л., Балабанцева А. П.* Сравнительная эффективность высоких суточных доз ингибиторов протонной помпы при ларингофарингеальном рефлюксе // Украинський терапевтичний журнал. 2012. № 1. С. 21–27.
35. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // American Journal of Gastroenterology. 2005. Vol. 100 (1). P. 190–200.
36. *Ezzat W. F., Fawaz S. A., Fathey H., El Demerdash A.* Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study // Journal of Otolaryngology. 2011. Vol. 40 (4). 350–356.
37. *Chun B. J., Lee D. S.* The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2013. Vol. 270 (4). 1385–1390.
38. *Олейник Е. П., Кочесокова Э. А., Иванченко Г. Ф., Демченко Е. В.* Лечение больных с дисфониями при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Лечащий Врач. 2010. № 9. С. 7–10.
39. *Семенов Ф. В., Горбоносков И. В., Вартамян М. С.* Опыт применения итоприда для лечения оториноларингологических проявлений ларингофарингеального рефлюкса // Фарматека. 2011. № 2. С. 91–95.
40. *Pacheco A., Cobeta I., Wagner C.* Refractory chronic cough: new perspectives in diagnosis and treatment // Arch Bronconeumo. 2013. Vol. 149. P. 151–157.
41. *Swoger J., Ponsky J., Hicks D. M.* et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study // Clin Gastroenterol Hepatol. 2006. Vol. 4. P. 433–441.
42. *Mainie I., Tutuian R., Agrawal A.* et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication // Br J Surg. 2006. Vol. 93. P. 1483–1487.
43. *Zerbib F., Sifrim D., Tutuian R.* et al. Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD // United Eur Gastroenterol J. 2013. Vol. 1. P. 21–31.

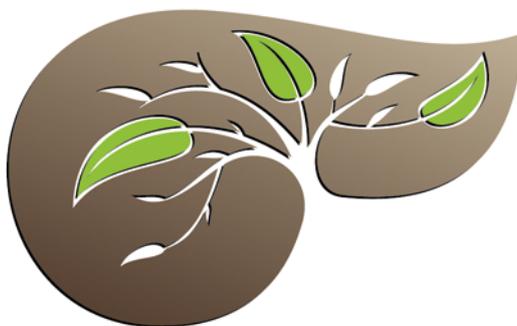
## РЕКЛАМА

## XIX Конгресс

## «Гепатология сегодня»

Открыт прием тезисов и регистрация на конгресс!

Подробности на сайте  
[www.rsls.ru](http://www.rsls.ru)



Адрес: г. Москва,  
1-й Зачатьевский переулок,  
дом 4

зал «ИнфоПространство»

24-26 марта 2014 г.



# Кожные проявления патологии органов пищеварения

Н. Г. Короткий, доктор медицинских наук, профессор

Н. М. Наринская

С. В. Бельмер<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

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

**Резюме.** Болезни органов пищеварения оказывают значительное влияние на состояние кожи, а симптомы ее поражения могут свидетельствовать о поражении желудочно-кишечного тракта. В статье рассмотрены ассоциации между патологией кишечника и изменениями со стороны кожных покровов при синдроме Брандта, синдроме Пейтца–Йегерса, болезни Крона, взаимосвязь герпетиформного дерматита Дюринга и целиакии, обсуждено значение *H. pylori* в развитии атопического дерматита.

**Ключевые слова:** поражение кожи, заболевания органов пищеварения, мальабсорбция, энтеропатический акродерматит, болезнь Крона, синдром Пейтца–Йегерса, герпетиформный дерматит Дюринга.

**Abstract.** Alimentary organ diseases have strong impact on skin condition and the symptoms of its affection may indicate affection of alimentary organ. The article covers relations between bowel pathology and changes of cutaneous covering in cases of Brandt's syndrome, Peutz–Jeghers' syndrome, Crohn's disease, interconnection of dermatitis herpetiformis and celiac disease. Authors also analyze the role of *H. pylori* in development of atopic dermatitis.

**Keywords:** skin affection, alimentary organ diseases, malabsorption, acrodermatitis enteropathica, Crohn's disease, Peutz-Jeghers' syndrome, dermatitis herpetiformis (Dühring's disease).

**К**ожные покровы и органы пищеварения находятся в тесной взаимосвязи, корни которой кроются в единстве происхождения в ходе эмбриогенеза, общности барьерных функций, включая формирование иммунного ответа, а также взаимодействия с ассоциированной с этими органами микрофлорой. Состояние кожных покровов в значительной степени отражает состояние органов пищеварения, однако взаимосвязь патологических процессов в этих органах может иметь разноплановый характер: 1) поражение кожи может быть непосредственно обусловлено нарушением функции органов пищеварения; 2) поражение кожи может иметь общий патогенез с заболеваниями органов пищеварения, точно установленный или предполагаемый, и эти процессы идут параллельно.

Идея о том, что нарушения функции органов пищеварения естественным образом отражается на состоянии кожных покровов, хотя и витала в воздухе на протяжении тысячелетий, впервые была сформулирована в медицинской литературе William Hillary в 1759 г. [1] и развита A. Whitfield. Последний в 1932 г. ввел понятие «dermatitis colonica» [2], а один из первых подробных обзоров о влиянии на состояние кожи нарушенного кишечного всасывания был опубликован G. C. Wells только в 1962 г. [3].

Мальабсорбция макро- и микронутриентов с развитием их дефицита в организме при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) очевидно находит свое отражение в состоянии кожи. Чаще всего они наблюдаются при изменениях кожи при нарушенном кишечном всасывании, что обусловлено мальабсорбцией цинка, меди, железа, витаминов А и РР. В ту же категорию можно отнести и раз-

витие пурпуры как проявление гемокоагулопатии при нарушении всасывания витамина К. Селективный дефицит того или иного нутриента обычно связан с врожденным дефектом соответствующей транспортной системы кишечника, в то время как комбинированные нарушения кишечного всасывания чаще наблюдаются при генерализованном поражении кишечника (врожденного или приобретенного характера), например, при целиакии или синдроме короткой тонкой кишки. Характер поражения кожи при дефиците некоторых витаминов приведен в табл. 1 [4].

Ярким клиническим проявлением со стороны кожи является нарушение кишечного всасывания цинка. В целом причинами дефицита цинка в организме могут быть его недостаток в питании (например, при нерациональном искусственном вскармливании), различные заболевания кишечника, особенно сопровождающиеся диареей, а также врожденный дефект его кишечного всасывания (энтеропатический акродерматит).

Всасывание цинка в кишечнике тесным образом связано с характером моторики и легко развивается в случае диареи любого происхождения. Так, показано, что диарея у детей младше 1 года длительностью более 10 дней всегда сопровождается развитием дефицита цинка [5], а у детей более старшего возраста к данному состоянию может привести диарея длительностью более 14 дней [6]. При этом ускоренная кишечная моторика, нарушая всасывание цинка, способствует потере цинка, поступающего в просвет кишечника с секретами пищеварительных желез. Кроме того, дефицит цинка приводит к нарушению функции энтероцитов, что в свою очередь усугубляет его мальабсорбцию. Снижение иммунных функций на фоне дефицита цинка благоприятствует течению инфекционного процесса и также усугубляет диарею [7]. Дефицит цинка и нарушение функции энтероцитов способствуют мальабсорбции других нутриентов, в частности,

<sup>1</sup> Контактная информация: belmersv@mail.ru

Характеристика кожных поражений при дефиците некоторых витаминов [4]

Таблица 1

Витамин	Кожные проявления дефицита
А	Фринодерма — повышенное ороговение устьев волосяных фолликулов с формированием «симптома терки». Устья волосяных фолликулов закупорены роговой пробкой, вокруг появляются перифолликулярные узелки, на лице высыпания напоминают угри
К	Кровотечения, пурпура, экхимозы
В <sub>2</sub> , рибофлавин	Острый дефицит: эритема, мукозиты, эпидермальный некролиз Хронический дефицит: ангулярный стоматит — доброкачественные маленькие папулы в области угла рта, которые могут увеличиваться, мацерироваться, формировать трещины, кровоточить Хейлит — эритема и ксероз губ Глоссит Себорейный дерматит с поражением носогубных складок, крыльев носа, переносицы, лба, щек, кожи за ушами с эритемой, лихенификацией и корочками Фотофобия, конъюнктивит, корнеальная васкуляризация
В <sub>3</sub> (РР)	Дерматит — симметричные высыпания, эритема, фотодерматит, пузырьки, сливающиеся в буллы, часто окруженные уплотненной кожей, гиперпигментация
В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub>	Ангулярный стоматит, хейлит, глоссит Хантера (красный, гладкий, болезненный язык с атрофией сосочков), депигментация волос, симметричная гиперпигментация рук, ногтей, лица, слизистой оболочки полости рта
С	Гиперкератоз волосяных фолликулов, ломкость волос, интраконтинктивальные и интраокулярные кровоизлияния, ломкость ногтей, кровоточивость

натрия и воды [8]. Интересно также, что дефицит цинка приводит к снижению аппетита в результате снижения экспрессии рецепторов к нейропептиду Y в гипоталамусе и тем самым способствует уменьшению потребления пищи [9].

Энтеропатический акродерматит (синдром Брандта) характеризуется врожденным нарушением транспорта цинка через апикальную мембрану энтероцита. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу и клинически проявляется характерным кожным синдромом (поражение кожи в виде везикулобуллезных высыпаний на дистальных участках конечностей и вокруг естественных отверстий), диареей и алопецией. Заболевание манифестирует после прекращения грудного вскармливания, т. к. женское молоко является важным источником цинка для ребенка в этот период жизни, с постепенным развитием основных симптомов заболевания, задержки психомоторного развития, а также снижением резистентности к инфекционным заболеваниям. Последнее обусловлено существенной ролью, которую играет цинк в функции иммунной системы, антиоксидантной защиты и даже некоторыми прямыми антиинфекционными эффектами данного микроэлемента. Похожее на энтеропатический акродерматит состояние может развиваться и вторично при тяжелой атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, в первую очередь при целиакии. В обоих случаях для ликвидации дефицита цинка требуется назначение содержащих его препаратов.

Другой селективный дефект наблюдается при болезни Менкеса, в основе которой лежит нарушение клеточного транспорта меди в кишечнике. При этом наблюдается замедление роста, патология нервной системы, а также характерное закручивание волос, в связи с чем это заболевание получило название «болезнь закрученных или стальных волос». Болезнь связана с мутациями в гене АТР7А, кодирующем Cu(2+)-транспортирующую АТФазу, участвующую в процессах кишечного всасывания меди.

Заболевание манифестирует в неонатальном периоде, а первыми симптомами могут быть: гипотермия, гипербилирубинемия, задержка физического развития. У части больных наблюдается образование узелков на волосах (trichorexis nodosa) и т. н. веретенообразные волосы (monilethrix). Кроме того, может наблюдаться себорейный дерматит. В течение первого полугодия жизни постепенно прогрессируют отставание в росте, задержка психомоторного развития и неврологические расстройства с утратой приобре-

Поражение кожных покровов при целиакии [10, 11]

Таблица 2

Аутоиммунные процессы	Аллергические процессы	Другие состояния
Герпетиформный дерматит Дюринга	Крапивница	Некротическая мигрирующая эритема
Буллезный пемфигоид	Атопический дерматит	Кольцевидная (анулярная) эритема
Очаговая алопеция	Узловатая почесуха	Кожный амилоидоз
Lupus erythematosus	—	Ихтиоз
Склеродермия	Псориаз	—
Полимйозит и дерматомиозит	Псориаз вульгарный	—
Кожный васкулит	Пустулезный псориаз	—
Эритема стойкая возвышающаяся	Эритродерма	—

тенных в первые месяцы жизни навыков, появляются различные типы эпилептических приступов (фокальные, генерализованные, миоклонические) с формированием в дальнейшем спастического тетрапареза. Развивается трихополидистрофия: волосы спутанные, тусклые, жесткие, седые или цвета «слоновой кости».

Возможно развитие субдуральных кровоизлияний, тромботической болезни. При ангиографии в головном мозге, внутренних органах, конечностях выявляются удлиненные, извитые, варьирующего калибра артерии с чередованием областей расширения и сужения. Кроме того, могут быть выявлены дивертикулы мочевыводящей системы, предрасполагающие к инфекциям мочевого тракта. Нередко наблюдаются патологические переломы ребер, диффузная гипопигментация кожи, а также признаки дисплазии соединительной ткани: гиперрастяжимость кожи, гиперподвижность в суставах.

Диагноз ставится на основании снижения уровня меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, низком содержании меди в биоптате печени и высоком — в слизистой оболочке кишечника и культуре клеток фибробластов кожи. В основе лечения — заместительная терапия препаратами меди.

Ниже перечислены болезни кожи, описанные в сочетании с целиакией, заболеванием с генерализованным нарушением кишечного всасывания (табл. 2) [10, 11]. Часть из них обусловлена мальабсорбцией макро- и микронутриентов, другая часть — повышенной проницаемостью кишечника

на фоне атрофического процесса и повышением риска аллергического процесса, третья часть — аутоиммунным процессом в коже, который может рассматриваться как проявление основного патологического процесса. Особого обсуждения требует герпетиформный дерматит, который с целиакией имеет много общего, но также имеет и существенные отличия.

Общие механизмы поражения кожи и органов пищеварения также наблюдаются достаточно часто, например, при различных иммунопатологических процессах. При этом нарушения функции желудочно-кишечного тракта и, в частности, синдром мальабсорбции усугубляют течение кожного процесса при участии описанных выше механизмов.

При пищевой аллергии, как правило, параллельно вовлекается несколько систем организма: кожа (атопический дерматит), ЖКТ (эозинофильный эзофагит, гастрит, энтерит, колит), органы дыхания (аллергический ринит, бронхиальная астма) [12]. В последние годы пищевой аллергии придается важное значение в развитии синдрома раздраженного кишечника. Одной из точек пересечения этих заболеваний является висцеральная рецепция, которая, с одной стороны, модулируется центральными нервными влияниями, а с другой стороны — т. н. воспалением низкой активности в слизистой оболочке кишечника, главную роль в развитии которого играет дегрануляция тучных клеток. Последняя может быть обусловлена различными механизмами, в т. ч. атопическими [13].

При системных аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани нередко наблюдается сочетанное поражение кожи и ЖКТ. Так, при системной склеродермии характерные кожные изменения сочетаются с нарушением моторики пищевода и дисфагией, нарушением моторики тонкой кишки и кишечной непроходимостью различной степени выраженности, а также синдромом нарушенного кишечного всасывания [14–18]. При системных васкулитах и ревматоидном артрите происходит параллельное поражение артерий в различных органах и системах, но впоследствии обусловленная этим процессом мальабсорбция усугубляет кожные изменения.

Воспалительные аутоиммунные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона также у части больных характеризуются поражением кожи. С ними нередко ассоциируются узловатая эритема и гангренозная пиодермия, имеющие единый с основным заболеванием патогенез и наблюдающиеся примерно у 3–12% больных [19–21]. Узловатая эритема проявляется безболезненными, красного цвета, подкожными узлами на разгибательных поверхностях конечностей, а ее активность соответствует активности основного заболевания [22]. При биопсии выявляется фокальный панникулит. Узловатая эритема хорошо поддается лечению глюкокортикоидными препаратами, а в резистентных случаях — инфликсимабом [23, 24]. Гангренозная пиодермия характеризуется тяжелыми изъязвлениями, отсутствием параллелизма с тяжестью заболевания и представляет серьезную проблему с точки зрения лечения терапии. При биопсии определяется стерильный абсцесс. Лечение требует применения высоких доз глюкокортикоидов, а также циклоспорина, такролимуса, мофетил микофенролата, инфликсимаба [23–26].

Развитие узловатой эритемы при болезни Крона обусловлено основным гранулематозным воспалительным процессом, а развитие тяжелой гангренозной пиодермии — неадекватной антимикробной защитой, возможно отчасти связанной со снижением продукции дефензинов в коже (как это наблюдается и в кишечнике).

Другими кожными проявлениями воспалительных заболеваний кишечника является афтозный стоматит, обычно хорошо отвечающий на течение стероидными препаратами [27, 28].

Отдельную группу составляют заболевания, при которых наблюдаются стойкие ассоциации между патологией кишечника и изменениями со стороны кожных покровов, хотя механизм данной ассоциации остается не установленным. Примером такого заболевания может быть синдром Пейтца–Йегерса.

Впервые данное заболевание было описано датским педиатром Y. Peutz в 1921 г. Под его наблюдением находилась семья, у членов которой отмечалось сочетание пигментации кожных покровов с полипозом тонкой кишки. Похожее наблюдение в 1949 г. представил H. Jeghers [29].

Синдром Пейтца–Йегерса — врожденное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу, характеризующееся пигментацией кожи и слизистых оболочек в сочетании с полипами желудочно-кишечного тракта. Пигментные пятна диаметром 1–5 мм появляются обычно в первые годы жизни, хотя описаны и у новорожденных детей, располагаясь вокруг рта, носовых отверстий, на буккальной слизистой оболочке, на кистях рук и стопах. Реже встречается перианальная и перигенитальная локализация. Интересно, что пятна, расположенные вокруг рта и носа, не исчезают со временем, тогда как выраженность пятен другой локализации может снизиться в пубертатный период. Полипы чаще всего выявляются в тощей кишке, однако встречаются и в желудке, двенадцатиперстной кишке, толстой кишке. Полипы могут стать причиной кишечной непроходимости, кровотечения, а также возможна их малигнизация. Распространенность синдрома составляет 1:120 000 живых новорожденных [30] без каких-либо половых различий [31]. Развитие его связано с мутацией гена STK11 (LKB1) с локализацией на хромосоме 19 p13.3 [32].

Ген STK11 кодирует серин-треонин киназу, модулятор клеточной пролиферации, играющей значительную роль в предотвращении развития опухолей [33]. В связи с этим фермент, кодируемый STK11, ингибирует АМФ-активируемую протеин-киназу и, опосредованно, mTOR-сигнальный путь (mammalian target of rapamycin) [34], нарушения которого выявлены у больных синдромом Пейтца–Йегерса [35].

Пигментные пятна обусловлены увеличенным числом меланоцитов в области дермоэпидермального соединения (dermoepidermal junction) с увеличением содержания меланина в базальных клетках. Полипы желудочно-кишечного тракта представляют собой гамартомы, состоящие из нормальной ткани того или иного органа, но с нарушенной его архитектурой. Полипы при данном синдроме состоят из glandularного эпителия и гладкомышечной ткани, соединяющейся с muscularis mucosae (мышечной пластинкой соединительной ткани).

Полипы всегда множественные. Локализуются в тонкой кишке (64%), реже в толстой кишке (53%), желудке (49%) и прямой кишке (32%). Обычно обнаруживается менее 20 полипов в каждом случае, а размер колеблется от нескольких миллиметров до 5 см в диаметре [36].

Кроме синдрома Пейтца–Йегерса гамартомные полипы наблюдаются также при ювенильном полипозе и синдроме гамартомных опухолей, ассоциированных с геном PTEN (PTEN hamartoma tumor syndrome). К последним относятся синдром Cowden, синдром Bannayan–Riley–Ruvalcaba и другие, обусловленные мутацией данного гена.

Дифференциальный диагноз пигментных поражений проводится с синдромами LEOPARD, Langier–Hunziker, Carney,

Cowden и нормальным состоянием кожи, наблюдающимся у части афроамериканцев [37, 38].

Особый интерес представляет анализ взаимосвязи герпетиформного дерматита Дюринга и целиакии. С одной стороны, в патогенезе обоих заболеваний лежит непереносимость злакового белка глютена с развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и, как следствие, генерализованного нарушения кишечного всасывания. Последнее в наибольшей степени выражено при целиакии, хотя существует значительное число атипичных форм, при которых кишечный синдром уходит на второй план. Часто атипичная целиакия проявляется железодефицитной анемией, или остеопорозом, или низкорослостью, а также многими другими внекишечными симптомами. Герпетиформный дерматит Дюринга не является атипичной формой целиакией, но самостоятельным заболеванием, при котором у глутен-чувствительных лиц развивается характерное поражение кожи.

Как при целиакии, так и при герпетиформном дерматите можно выявить характерный HLA-гаплотип, циркулирующие антитела к тканевой транслугтаминазе, а также атрофию ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки с положительным эффектом на ее состояние безглютеновой диеты. Следует, однако, отметить, что примерно у 20% больных с герпетиформным дерматитом состояние слизистой оболочки тонкой кишки остается нормальным [39, 40].

Клинически герпетиформный дерматит проявляется герпетиформно сгруппированными полиморфными элементами (пузырьки, пузыри, пустулы, папулы и папуло-везикулы) на неизмененных или отечных эритематозных участках кожи, появляющимися одновременно или с небольшими интервалами. Покрышка пузыря плотная. Содержимое пузыря первоначально прозрачное, затем — мутное. Пузыри могут превращаться в пустулы, вскрываться с образованием эрозий, на поверхности которых образуются корки с последующей эпителизацией. По периферии таких участков могут возникать волдыри. Сыпь обычно располагается симметрично и группируется в виде колец, полуколец или гирлянд (герпетиформная группировка). Типичными местами локализации являются разгибательные поверхности конечностей и ягодицы. Появлению сыпи нередко предшествует или сопутствует общее недомогание, головные боли, бессонница, диспептические явления, повышение температуры от 37,5 до 40 °С. Зуд обычно резко выражен, иногда возможно чувство жжения. Обострение болезни продолжается в течение нескольких недель, причем на одних участках сыпь разрешается, проходя стадию вторичных элементов (эрозии, чешуйки, короч-

Таблица 3  
Кожные заболевания, предположительно ассоциированные с хеликобактерной инфекцией [44]

Очаговая алопеция
Атопический дерматит
Болезнь Бехчета
Хроническая крапивница
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура
Плоский лишай
Почесуха узловатая
Генерализованный кожный зуд
Псориаз
Хронический афтозный стоматит
Розацеа
Пурпура Шенлейна–Геноха
Синдром Шегрена
Болезнь Свита, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз

ки, гипер- или гипопигментация), а на других появляются свежие высыпания. На волосистой части головы высыпания отсутствуют. У детей довольно часто поражаются слизистые оболочки [41], наблюдается повышенная склонность к образованию пустул.

Патогенез обоих заболеваний остается до конца нераскрытым. В то же время характер патологического процесса в коже отличается от такового в тонкой кишке и характеризуется присутствием воспалительного инфильтрата, преимущественно состоящего из нейтрофилов, локализованного в дермальных сосочках, где обнаруживают и депозиты IgA [42]. Значение нейтрофилов в патологическом процессе подтверждается положительным эффектом на кожные изменения назначения дапсона, подавляющего активность нейтрофилов. На это же указывает повышенная экспрессия CD11b, некоторое снижение L-селектина и повышение функции рецепторов FcIgA [43]. В то же время в тонкой кишке как при целиакии, так и при герпетиформном дерматите наблюдается преимущественно мононуклеарная реакция.

Обращает на себя внимание также то, что безглютеновая диета, эффективная при целиакии, недостаточно действенна при герпетиформном дерматите, требующем дополнительного назначения специфических препаратов.

Таким образом, взаимосвязь кожного и кишечного процесса при герпетиформном дерматите остается неясной, хотя очевиден параллелизм указанных нарушений.

Особое внимание в последние десятилетия к себе привлекает инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), первоначально

Открыта досрочная подписка на второе полугодие 2014 г. на журнал «Лечащий Врач» во всех почтовых отделениях по ценам 2013 г.

Реклама 16+

Лечащий Врач

подписной индекс

99479

в каталоге «Почта России»



ассоциированная с развитием хронического гастрита и язвенной болезни. В дальнейшем было установлена возможная роль данного инфекционного агента в развитии значительного числа заболеваний, включая кожные (табл. 3) [44].

Значительное число исследований посвящено изучению связи инфекции *H. pylori* и хронической крапивницы, под которой подразумевают хроническое кожное заболевание, характеризующиеся периодически возникающими зудящими волдырями без явной связи с физическими и алиментарными факторами. Характер этой взаимосвязи до конца не установлен. Одна из гипотез предполагает повышение кишечной проницаемости на фоне хеликобактерной инфекции для различных агентов, способных вызывать дегрануляцию тучных клеток [45]. Другие гипотезы приписывают *H. pylori* иммуномодулирующее действие. В частности, в сыворотке крови больных с хронической крапивницей были выявлены антитела IgG и IgA к ассоциированному с *H. pylori* 19-kDa-липопротеину [46, 47]. Также обнаруживаются аутоантитела класса IgG к IgE и Fc-εR1α и предполагается возможность продукции при хеликобактерной инфекции антител в связи с молекулярной мимикрией [48]. Исследования, направленные на оценку эффективности эрадикации *H. pylori* при хронической крапивнице, носят противоречивый характер. Однако тщательно спланированное исследование E. Magen и соавт. показало достоверное снижение активности процесса у пациентов, которым лечение проводилось, по сравнению с теми, кто лечение не получал [49].

В этой связи обсуждается значение *H. pylori* в развитии atopического дерматита. Так, G. Cogrado и соавт. показали положительную ассоциацию пищевой аллергии с хеликобактерной инфекцией в группе, в которую вошли 30 детей с различными гастроинтестинальными жалобами [50]. В исследовании I. H. Galadari и соавт. частота выявления *H. pylori* у больных с atopическим дерматитом была достоверно выше, по сравнению с контролем [51]. K. Muraqami и соавт. описали случай успешного лечения atopического дерматита у 14-летней девочки, которой была проведена эрадикация *H. pylori* [52]. Тем не менее, многие аспекты рассматриваемой взаимосвязи остаются противоречивыми.

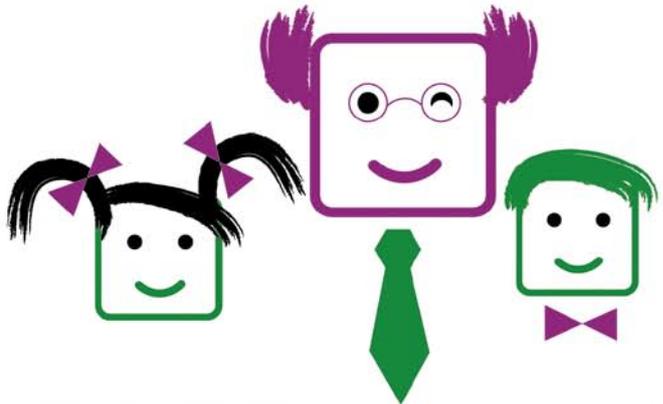
Предполагается также, что хеликобактерная инфекция может быть пусковым фактором развития псориаза [54–56], однако механизмы его развития неизвестны.

Таким образом, болезни органов пищеварения оказывают значительное влияние на состояние кожи, а симптомы ее поражения могут свидетельствовать о поражении ЖКТ. Механизмы этой взаимосвязи могут быть различны, а в ряде случаев остаются до конца непознанными. Тем не менее, при развитии кожного патологического процесса следует исключить заболевания пищеварительной системы, а при гастроэнтерологической патологии следует внимательно следить за состоянием кожи, что может иметь значение для оценки активности процесса, его прогноза и назначения адекватной терапии как в гастроэнтерологической, так и в дерматологической практике. ■

#### Литература

- Hillary W. Observations on the Changes of the Air and the Concomitant Epidemical Diseases in the Island of Barbados. London: Hitch and Harris, 1759.
- Whitfield A. On a hitherto undescribed disease of the skin // Brit. J. Derm. 1932; 44: 24–28.
- Wells G. C. Skin disorders in relation to malabsorption // Brit. med. J. 1962; 2: 937–943.
- Thrash B., Patel M., Shah K. R., Boland C. R., Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. Part II // J Am Acad Dermatol. 2013; 68: 211.e1–33.
- Naveh Y., Lightman A., Zinder, O. Effect of diarrhea on serum zinc concentrations in infants and children // J. Pediatr. 1982; 101: 730–732.
- Black R. E., Sazawal S. Zinc deficiency and zinc supplementation for childhood diarrhea in developing countries // J. Am. Coll. Nutr. 1998; 17: 516.
- Wapnir R. A. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract // J. Nutr. 2000; 130: 1388S–1392S.
- Ghishan F. K. Transport of electrolytes, water and glucose in zinc deficiency // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1984; 3: 608–612.
- Lee R. G., Rains T. M., Tovar-Palacio C., Beverly J. L., Shay N. F. Zinc deficiency increases hypothalamic neuropeptide Y and neuropeptide Y mRNA levels and does not block neuropeptide Y-induced feeding in rats // J. Nutr. 1998; 128: 1218–1223.
- Humbert P., Pelletier F., Dreno B., Puzenat E., Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases // Eur J Dermatol. 2006; 16: 4–11.
- Abenavoli L., Proietti I., Leggio L., Ferrulli A., Vonghia L., Capizzi R., Rotoli M., Amerio P. L., Gasbarrini G., Addolorato G. Cutaneous manifestations in celiac disease // World J Gastroenterol. 2006; 12: 843–852.
- Lied G. A. Gastrointestinal food hypersensitivity: Symptoms, diagnosis and provocation tests // Turk J Gastroenterol. 2007; 18 (1): 5–13.
- Zar S., Kumar D., Benson M. J. Review article: food hypersensitivity and irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 439–449.
- Psachey R. D. G., Creamer B., Pierce J. W. Sclerodermatous involvement of the stomach and the small and large bowel // Gut. 1969; 10: 285–292.
- Marks J., Shuster S. Intestinal malabsorption and the skin // Gut. 1971; 12: 938–947.
- Carron D. B., Douglas A. P. Steatorrhea in vascular insufficiency of the small intestine // Quart. J. Med. 1965; 34: 331–343.
- Booth C. C. The enterocyte in coeliac disease // Brit. Med. J. 1970; 4: 1–17.
- Marks J., Shuster S. Intestinal malabsorption and the skin // Gut. 1971; 12: 938–947.
- Veloso F. T., Carvalho J., Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: A prospective study of 792 patients // J Clin Gastroenterol. 1996; 23: 29–34.
- Bernstein C. N., Blanchard J. F., Rawsthorne P., Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study // Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1116–1122.
- Rankin G. B., Watts H. D., Melnyk C. S., Kelley M. L., Jr. National Cooperative Crohn's disease study: extraintestinal manifestations and perianal complications // Gastroenterology. 1979; 77: 914–920.
- Rothfuss K. S., Stange E. F., Herrlinger K. R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases // World J Gastroenterol. 2006; 12: 4819–4831.
- Veloso F. T. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease // Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20 (Suppl 4): 50–53.
- Clayton T. H., Walker B. P., Stables G. I. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab // Clin Exp Dermatol. 2006; 31: 818–825.
- Loftus E. V. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease // Curr Gastroenterol Rep. 2004; 6: 506–513.
- Regueiro M., Valentine J., Plevy S., Fleisher M. R., Lichtenstein G. R. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease // Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1821–1826.
- Mintz R., Feller E. R., Bahr R. L., Shah S. A. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease // Inflamm Bowel Dis. 2004; 10: 135–139.
- Evans P. E., Pardi D. S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations // MedGenMed. 2007. 19; 9 (1): 55–56.
- Jeghers H., McKusick V. A., Katz K. H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance // N Engl J Med. 1949; 241 (25): 993.
- Lindor N. M., Greene M. H. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program // J Natl Cancer Inst. 1998; 90 (14): 1039–171.
- Bishop P., Loftis S., Nowicki M. What syndrome is this? Peutz–Jeghers syndrome // Pediatr Dermatol. 2004; 21 (4): 503–505.
- Hemminki A., Markie D., Tomlinson I., avizienyte E., Roth S., Loukola A., Bignell G., Warren W., Aminoff M., Höglund P., Järvinen H., Kristo P., elin K.,

- Ridanpää M., Salovaara R., Toro T., Bodmer W., Olschwang S., Olsen A. S., Stratton M. R., De La Chapelle A., Aaltonen L. A. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz–Jeghers syndrome // Nature. 1998; 391 (6663): 184–187.
33. Spigelman A. D., Thomson J. P., Phillips R. K. Towards decreasing the reoperation rate in the Peutz–Jeghers syndrome: the role of preoperative small bowel endoscopy // Br J Surg. 1990; 77 (3): 301–302.
34. Lin B. C., Lien J. M., Chen R. J., Fang J. F., Wong Y. C. Combined endoscopic and surgical treatment for the polyposis of Peutz–Jeghers syndrome // Surg Endosc. 2000; 14 (12): 1185–1187.
35. Zbuk K. M., Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007; 4 (9): 492–502.
36. Giardiello F. M., Trimbath J. D. Peutz–Jeghers syndrome and management recommendations // Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4 (4): 408–415.
37. Erbe R. W. Inherited gastrointestinal-polyposis syndromes // N Engl J Med. 1976; 294 (20): 1101–1104.
38. Utsunomya J., Gocho H., Miyayama T., Hamaguchi E., Kashimura A. Peutz–Jeghers syndrome: its natural course and management // Johns Hopkins Med J. 1975; 136 (2): 71–82.
39. Kaukinen K., Collin P., Maki M. Latent coeliac disease or coeliac disease beyond villous atrophy? // Gut. 2007; 56 (10): 1339–1340.
40. Troncone R., Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity // Journal of Internal Medicine. 2011; 269 (6): 582–590.
41. Скрюпки Ю. К., Шапарова Г. Я. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1987, 168–177.
42. Warren S. J. P., Cockerell C. J. Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features // American Journal of Dermatopathology. 2002; 24 (4): 305–308.
43. Smith A. D., Strellein R. D., Hall III R. P. Neutrophil CD11b, L-selectin and Fc IgA receptors in patients with dermatitis herpetiformis // British Journal of Dermatology. 2002; 147 (6): 1109–1117.
44. Hernando-Harder A. C., Bookan N., Goerd S., Singer M. V., Harder H. Helicobacter pylori infection and dermatologic diseases // J Dermatol. 2009; 19 (5): 431–444.
45. Buhner S., Reese I., Kuehl F., Lochs H., Zuberbier T. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability // Allergy. 2004; 59: 1118–1123.
46. Bakos N., Fekete B., Prohaszka Z., Fust G., Kalabay L. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-Da Helicobacter pylori-associated lipoprotein in chronic urticaria // Allergy. 2003; 58: 663–667.
47. Mini R., Figura N., D'Ambrosio C. et al. Helicobacter pylori immunoproteomes in case reports of rosacea and chronic urticaria // Proteomics. 2005; 5: 777–787.
48. Appelmek B. J., Simoons-Smit I., Negrini R. et al. Potential role of molecular mimicry between Helicobacter pylori lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity // Infect Immun. 1996; 64: 2031–2040.
49. Magen E., Mishal J., Schlesinger M., Scharf S. Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test // Helicobacter. 2007; 12: 567–571.
50. Corrado G., Luzzi I., Lucarelli S. et al. Positive association between Helicobacter pylori infection and food allergy in children // Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 1135–1139.
51. Galadari I. H., Sheriff M. O. The role of Helicobacter pylori in urticaria and atopic dermatitis // Skinmed. 2006; 5: 172–176.
52. Murakami K., Fujioka T., Nishizono A. et al. Atopic dermatitis successfully treated by eradication of Helicobacter pylori // J Gastroenterol. 1996; 31 (Suppl 9): 77–82.
54. Valencak J., Trautinger F., Fiebigler W. C., Raderer M. Complete remission of chronic plaque psoriasis and gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine // Ann Hematol. 2002; 81: 662–665.
55. Saez-Rodriguez M., Noda-Cabrera A., Garcia-Bustinduy M. et al. Palmoplantar pustulosis associated with gastric Helicobacter pylori infection // Clin Exp Dermatol. 2002; 27: 720.
56. Raderer M., Osterreicher C., Machold K. et al. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to Helicobacter pylori eradication in patients with autoimmune disease // Ann Oncol. 2001; 12: 937–939.



# ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

## ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор\*

Стоимость пакета

### 1464 руб.

\* Полный перечень ЗДЕСЬ

[www.lvrach.ru/special/book](http://www.lvrach.ru/special/book)

Симптомы и синдромы. Краткий словарь-справочник. Под редакцией профессора А.Н. Савельева.

Детская дерматология. Д. П. Кроуцук, А. Дж. Манч. Перевод с английского под редакцией Н.Е. Короткого.

16+

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: [esergeeva@osp.ru](mailto:esergeeva@osp.ru) с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 31 мая 2014 г.

# Иммунобиокоррекция в лечении персистирующих герпесвирусных инфекций у детей с гастродуоденальной патологией

Ф. Н. Рябчук, кандидат медицинских наук

В. А. Александрова, доктор медицинских наук, профессор

З. И. Пирогова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

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

**Резюме.** В статье приводятся результаты обследования детей с хроническим гастродуоденитом при неэффективности у них эрадикации *Helicobacter pylori*. Поиск причин негативных результатов эрадикационной терапии позволил найти ответы на эти вопросы. Индивидуальная противовирусная и иммуномодулирующая терапия привела к санации слизистой желудка от *Helicobacter pylori* и герпес-вирусов.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, вирусы герпеса 1-го, 2-го типа, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, лечение, дети.

**Abstract.** The article presents the results of examination of children with chronic gastroduodenitis with the ineffectiveness they *Helicobacter pylori* eradication. The search for causes of the negative results of the eradication therapy has allowed to find the answers to these questions. Private antiviral and immunomodulating therapy led to a readjustment of the gastric mucosa from *Helicobacter pylori* and herpes viruses.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, herpes viruses 1, type 2, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, treatment, children.

**В** структуре заболеваемости у детей преобладают острые инфекции верхних дыхательных путей [1]. Латентные и персистирующие формы инфекций у детей остаются малоизученными. Возникновение и развитие персистирующих инфекций нередко обусловлено внутриутробным инфицированием при вертикальной передаче от матери [2, 3]. Атипичность клинических проявлений при внутриутробном заражении плода, низкий уровень информированности врача, трудность, иногда недоступность лабораторного диагноза приводят к поздней диагностике внутриутробных инфекций у детей [4]. Среди сложных проблем внутриутробных инфекций наибольшее значение имеют случаи инфицирования с медленным течением и манифестацией не в периоде новорожденности, а в более старшем возрасте. У большинства детей, умерших в детском возрасте (до 14 лет) от различных причин, фоновым заболеванием является внутриутробная инфекция и связан-

ное с ней иммунодефицитное состояние [5].

Персистирующие и латентные инфекции довольно широко распространены, однако до сих пор их последствия для будущего здоровья детей педиатрами явно недооцениваются. Из вирусных инфекций, способных дать персистенцию на длительный срок жизни ребенка, все чаще выявляются герпесвирусы (HV), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус болезни Эпштейна–Барр (ВЭБ) [3].

Длительное нахождение HV в организме человека становится возможным благодаря сложной стратегии противоборства и ускользания от иммунной системы хозяина. В достижении этого состояния можно выделить один из основных путей стратегии возбудителя — «саботаж» — повреждение механизмов иммунной защиты [6]. Вирус простого герпеса является слабым индуктором интерферона, в связи с чем инактивация вирусной ДНК внутри клеток не наступает и он сохраняется внутри клеток длительное время.

ЦМВ поражает клетки центральной нервной системы (ЦНС), железистой ткани (слюнные железы, поджелудочная железа, слизистая оболочка

желудка (СОЖ) и кишечника). При ЦМВ-инфекции происходит характерное увеличение клеток с внутриядерными включениями («совиный глаз»). ЦМВ способен вызывать деструкцию макрофагов, резко подавляет активность клеток-киллеров, угнетает продукцию интерферона, способен длительно персистировать в лейкоцитах, фагоцитах, вызывая иммунодефицитное состояние.

Геном ВЭБ заключен в нуклеокапсид, который покрыт гликопротеидным текументом gp350, являющимся фактором рецепторного взаимодействия [1]. Проникновение вируса в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих клеток. Манифестация ВЭБ-инфекции в виде инфекционного мононуклеоза может осложняться поражением слизистой желудка, кишечника, печени, ткани почек [7]. Способность ВЭБ к персистенции указывает на то, что вирус обеспечивает ускользание от иммунного надзора при острой инфекции и ее реактивации [8]. Иммунодепрессивное действие ВЭБ приводит к активации вторичной флоры, вовлекая в патологический процесс органы пищеварения и ротоносоглотки [8, 9].

<sup>1</sup> Контактная информация:  
zinap2005@list.ru

Что касается программ лечения персистирующих латентных форм *HV*-инфекций у пациентов с сформировавшимися соматическими заболеваниями, то на сегодня пока отсутствуют единые лечебные и методические рекомендации по ведению подобных больных.

Целью настоящего исследования было определить особенности клинического течения, динамику лабораторных тестов при персистенции *HV* в ассоциации с хеликобактериозом у детей с гастродуоденальной патологией. Оценить программы лечения больных с гастропатологией, обусловленной бактериально-вирусным инфицированием слизистой оболочки желудка.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 30 больных хроническим гастродуоденитом в возрасте от 6 до 12 лет. В комплекс исследований были включены анализы клинического минимума — анализ крови, мочи, копрограммы, ультразвуковое исследование (УЗИ) мозга, УЗИ внутренних органов, биохимические тесты (по показаниям), бактериологические посевы на патогенные кишечные инфекции, иммуноферментный анализ (ИФА) на *HV*, ЦМВ, ВЭБ. Определение типа специфических антител классов *IgM* и *IgG* в сыворотке крови к *HV* проводили непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Вектор Бест», г. Новосибирск. Использовался молекулярно-биологический метод определения *HV* — полимеразная цепная реакция (ПЦР) с помощью набора реагентов производства «Амили-Сенс» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ). В качестве биосубстратов использовалась кровь, секрет из зева, моча. Оценивались показатели общей иммунологической реактивности: коэффициент фагоцитарной защиты (КФЗ) и иммунный лимфоцититарный потенциал (ИЛМП).

### Результаты

Из специального отбора под наблюдением находилось 30 пациентов, страдающих хроническим гастродуоденитом (ХГД), ассоциированным с *H. pylori*-инфекцией. Предшествующие 1–2 курса антихеликобактерной терапии не приводили к эрадикации *H. pylori*. В анамнезе больных детей

формированию гастродуоденального заболевания предшествовали острые респираторные вирусные инфекции (70%), острые энтероколиты (87%), лимфоаденопатии (у 33%), лакунарная ангина (36,6%); неонатальное поражение ЦНС было у 66% детей с ХГД. При первичном обследовании у детей отмечались типичные жалобы, свойственные гастродуодениту: болевой, диспептический и астенический синдромы. В гемограмме у детей с ХГД при поступлении выявлена анемизация (36,6%), лейкопения и нейтропения (60%), лимфоцитоз (40%), увеличение скорости оседания эритроцитов (29%), что в совокупности подтверждало наличие воспалительного процесса в организме, протекающего на фоне сниженной иммунореактивности больных детей.

Оценка общей иммунологической реактивности у детей с вирусным инфицированием в ассоциации с хеликобактериозом выявила недостаточную клеточно-фагоцитарную защиту. Коэффициент фагоцитарной защиты оказался у них достоверно сниженным и составил в среднем  $0,587 \pm 0,04$  (при норме  $0,946 \pm 0,03$ ),  $p < 0,001$ . Отклонение величины показателя ИЛМП имело противоположную направленность, она оказалась достоверно повышенной и составила в среднем  $1,037 \pm 0,075$  (при норме  $0,827 \pm 0,04$ ),  $p < 0,001$ . Увеличение показателя ИЛМП у детей с *HV*-инфекцией еще раз подтверждало лимфотропность вирусных возбудителей. Полученные результаты исследований свидетельствовали о выраженности иммунного дисбаланса как в клеточно-фагоцитарном звене иммунитета, так и в гуморальной защите.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) у детей с ХГД подтвердила диагноз ХГД, поверхностный вариант поражения СОЖ был у 18 детей, эрозивный тип — у 12 больных. Хелпил-тест был положительным (+++ или ++) у всех обследованных детей.

Проведенные ПЦР-исследования у детей с ХГД обнаружили маркеры ДНК ВЭБ в крови у 6 детей, маркеры ДНК вирусов герпеса 1-го типа — у 4 детей. В секрете из зева обнаружение маркеров ДНК вирусов было чаще. Маркеры ДНК ВЭБ были найдены у 15 детей и маркеры ДНК *HV* — у 12 детей.

При серологическом тестировании методом ИФА у детей наиболее часто обнаруживались положительные титры типоспецифических

антител класса *IgM* и/или *IgG* к *HV*. Диагностические титры антител класса *IgM* и *IgG* определялись к антигенам ВЭБ (у 7 детей), к антигенам вируса герпеса 1-го типа (у 4 детей). Сочетание положительных титров антител к 2 вирусным антигенам наблюдалось у 19 детей (67%): к антигенам ВЭБ + *HV* 1-го, 2-го типа — у 11 детей (36,6%), к антигенам *HV* 1-го, 2-го типа + ЦМВ — у 6 детей (20%) и к антигенам ВЭБ + ЦМВ — у 2 детей (6,6%). Антитела к антигенам ВЭБ обнаруживались у 20 детей (66,6%), из них у 18 детей были антитела класса *IgG* к раннему антигену ВЭБ и антитела класса *IgM* к капсидному антигену ВЭБ, что свидетельствовало об активной фазе ВЭБ-инфекции. У 2 пациентов были антитела класса *IgG* только к нуклеарному (ядерному) антигену ВЭБ, что расценивалось как поздняя стадия инфекции. Определение avidности антител класса *IgG* к антигенам *HV* и ЦМВ показало высокую avidность антител класса *IgG* у пациентов с ЦМВ-инфицированием (87% и более), что свидетельствовало о латентном течении ЦМВ-инфекции, в то время как avidность антител класса *IgG* к антигенам *HV* была низкой (30%). Таким образом, серологические пробы позволили подтвердить активную фазу ВЭБ- и *HV*-инфекции у больных с ХГД. Ассоциация микст-вирусного инфицирования с хеликобактериозом у детей с ХГД обусловила негативные результаты эрадикационной терапии у них. Складывалась необходимость изменения подходов в лечении больных с данной патологией.

Отечественные гастроэнтерологи предлагают проведение противовирусного лечения до назначения эрадикационной терапии [10–12]. У детей с ассоциативными формами поражения СОЖ использовалось две программы лечения.

Первая программа предназначалась для пациентов с поверхностным типом поражения СОЖ, вторая — при эрозивном варианте ХГД (18 и 12 пациентов соответственно). Программы лечения носили этапный характер — на 1-м этапе использовались противовирусные препараты, на 2-м этапе — эрадикационная схема, 3-й этап был восстановительным с назначением пробиотиков, антацидов, иммунокоррекция. На 1-м этапе при активной фазе *HV*-инфекции назначался Зовиракс (16 детей), при активной фазе ВЭБ-инфекции — валацикловир (Валтрекс).

Зовиракс назначали внутрь при массе тела до 40 кг в дозе 20 мг/кг/сутки на 4 приема, при массе тела > 40 кг — по 200 мг 4–5 раз/сутки, курса 10 дней. Механизм действия препарата основан на том, что он конкурентно взаимодействует с вирусной тимидинкиназой, включается вместо дезоксирибозина в вирусную ДНК и подавляет репликацию вирусов. Валацикловир применялся в дозе 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 10 дней. Валацикловир — это специфический ингибитор ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Он блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. В комплекс к антивирулетикам на 1-м этапе все пациенты получали Кипферон по 1 свече 2 раза в день, курс 10 дней. 15 детей (из 18), леченных Зовираксом, после его отмены получали 5-дневный курс Гепона по 2 мг 2 раза в день. 12 детей, получающих валацикловир, после его отмены лечились Гепоном в той же дозе. Гепон применялся в разведенном виде (на 3 мл физиологического раствора) для орошения зева и приема внутрь. Гепон активирует секреторные иммуноглобулины, уменьшает уровень провоспалительных цитокинов.

2-й этап лечения — назначение эрадикационной терапии *H. pylori*. С этой целью применялись две следующие схемы: схема № 1 — омепразол (20 мг 1 раз в сутки) + амоксициллин (25 мг/кг/сутки) + кларитромицин (15 мг/кг), курс 10 дней. Схема № 2 — Париет (10 мг 1 раз в сутки) + Флемоксин Солютаб (25 мг/кг/сутки) + Макмирор (15 мг/кг/сутки) + Де-Нол (4 мг/кг), курс 10 дней. Схема № 2 предназначалась для пациентов с микстинфицированием (*H. pylori* + HV 1-го, 2-го типа + ВЭБ) и лямблиозной инвазией (8 детей). Все пациенты независимо от применяемой схемы получали пробиотик Аципол по 1 таблетке 2 раза в день, курс 10 дней.

3-й этап восстановительной терапии включал в себя иммунокоррекцию и симптоматические средства: пробиотики, антациды и прокинетики (по показаниям). При рецидивах HV-инфекции и ее реактивации к моменту обследования на этапе восстановительной терапии 16 пациентов получили курс Гроприносина (инозин пранобекс). Он обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием. Гроприносин увеличивает продукцию интерлейкинов, стимулирует биохимические процессы в макрофагах, усиливает хемотаксическую активность моноцитов и полиморфно-ядерных клеток. Гроприносин назначался детям внутрь в дозе 50 мг/кг/сутки на 3 приема, прерывистым курсом по 8 дней, 3 цикла с интервалом в приеме 8 дней. Препарат хорошо переносится, так как имеет низкую токсичность.

При активной текущей ВЭБ-инфекции у 14 детей с ХГД на 3-м этапе терапии использовался препарат Реаферон-ЕС-Липинт в дозе 250 тыс. ед. 2 раза в день внутрь в течение 7 дней, затем в половинной дозе от полной терапевтической в течение 3 недель (препарат разводится водой и выпивается через коктейльную трубочку). У 10 детей после курса Реаферона-ЕС-Липинт продолжали выявляться симптомы активности ВЭБ-инфекции, сохранялась умеренная микрополиадения, зернистость слизистой зева, при УЗИ брюшной полости у 4 детей обнаруживались увеличенные лимфоузлы в воротах селезенки, у 6 детей были реактивные изменения в печени. Антивирусная и иммуномодулирующая терапия у них была продолжена Имунориксом.

Имунорикс (пидотимод) индуцирует дифференцировку полипотентных клеток в специализированные, обеспечивает так называемый «обучающий» эффект, оказывает антиоксидантное действие. Имунорикс также активирует выработку интерферона гамма. Имунорикс применялся внутрь по 400 мг (1 флакон) 2 раза в сутки в течение 15 дней. У пациентов данной группы этап восстановительного лечения завершался назначением пробиотического комплекса РиоФлора Иммуно по 1 капсуле 1 раз в день в течение 3 недель. Продолжение приема пробиотиков необходимо было для реализации иммуномодулирующего действия и завершения восстановления микробиологического статуса кишечника.

Эффективность лечения больных с ХГД оценивалась при динамическом наблюдении в раннем катамнезе (до 6 месяцев) и позднем катамнезе (1 год). После окончания 1-го и 2-го этапов лечения клиническое состояние детей значительно улучшилось, только у одного больного сохранялась тошнота и непостоянные боли в животе, причиной которых оказался аскаридоз. В копроцитограммах яйца аскарид не обнаруживались, гельминтоз у пациента подтвердил-

ся биорезонансным тестированием. Проведенная дегельминтизация привела к исчезновению перечисленных симптомов.

В позднем катамнезе клинические жалобы у детей наблюдались редко и были в основном астенического типа и провоцировались физическими и психическими перегрузками. Алиментарные нарушения диеты не давали диспептических или болевых проявлений.

Контроль эрадикации *H. pylori* проводили прибором неинвазивной дыхательной диагностики HelicoSense через 6 недель после окончания эрадикационной терапии. Исследования показали, что максимальной эффективностью (90,9%) обладала схема № 2, минимальной — схема № 1 (80%). Полученные результаты объясняются частой резистентностью к кларитромицину в российской популяции. Следует отметить, что ни у одного больного эрадикационная терапия не была прервана из-за побочных эффектов, но у отдельных детей (16,6%) отмечались тошнота, метеоризм, неустойчивость стула. Проведенные исследования показали, что эффективность эрадикации зависит не только от применяемых препаратов, но и от наличия сопутствующей герпетической инфекции, что приводит к снижению иммунологической реактивности наблюдаемых детей. Показано, что рецидивирующая HV-инфекция является маркером иммунологической несостоятельности и служит показанием для проведения иммунореабилитации [9]. В связи с этим на этапе восстановительной терапии акцент ставился на иммунокоррекцию (иммуномодуляторы в сочетании с пробиотическим комплексом средств).

После 3-го этапа терапии проводилось контрольное вирусологическое тестирование. При исследовании методом ПЦР секрета из зева результаты поиска маркеров ДНК вирусов герпеса были негативными. Серологические типоспецифические антитела класса IgM у больных к антигенам HV (HV 1-го, 2-го типа, ВЭБ, ЦМВ) не обнаруживались. Определяемые положительные титры антител класса IgG к антигенам HV 1-го, 2-го типа, ЦМВ были высокоavidными. У 20 детей определялись антитела к нуклеарному антигену ВЭБ (IgG NA < 0,5 ед.), что свидетельствовало о поздней стадии болезни (этот класс антител может сохраняться пожизненно).

## Заключение

У больных детей с ХГД при негативных результатах эрадикации *H. pylori* необходимо исключить ассоциацию хеликобактериоза с НВ. Диагностика ассоциированных форм поражения СОЖ (*H. pylori* + НВ 1-го, 2-го типа + ВЭБ) должна базироваться на клинических проявлениях болезни, полисиндромности поражения органов и систем, микрополиадении, устойчивости изменений в лейкоцитарной формуле крови и основываться на комплексе лабораторных методов обследования.

У детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта наиболее часто выявляются микст-формы инфекций (*H. pylori* + ВЭБ + ЦМВ). Антивирусная и иммунобиокоррекция, назначаемая до использования тройной терапии, повышает эффективность эрадикации *H. pylori*. Использование иммуномодулирующих препаратов — Гропринозина, Имунорикса и др. показали высокую эффективность лечения микст-вирусных инфекций, хорошую переносимость, низкую токсичность, отсутствие побочных эффектов.

Этапная комплексная терапия больных с ХГД улучшает прогноз течения болезни и качество их жизни. ■

## Литература

1. Herrold L. E., Marchini A., Fruehling S., Longnecker R. Glycoprotein 110, the Epstein-Barr Virus homolog of herpes simplex virus glycoprotein B, is essential for Epstein-Barr Virus replication in vivo // J. Virol. 1996. Vol. 70. P. 2049–2054.
2. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: рук-во для врачей. СПб, 2006. С. 302.
3. Иванова В. В., Шилова И. В. с соавт. Новые данные об инфекционном мононуклеозе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 6. С. 44–51.
4. Рябчук Ф. Н., Александрова В. А. Персистирующие формы герпесвирусной инфекции у детей. СПб, 2012. С. 61.
5. Учайкин В. Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии // Педиатрия. 2004. № 4. С. 7–10.
6. Лындин А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. № 6. С. 69–75.
7. Вольнец Г. В., Хавкин А. И., Филатов В. П. с соавт. Эпштейн–Барр вирус ассоциирован- ные заболевания верхних отделов органов пищеварения / Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2004. С. 14–16.
8. Cohen Ji. EBV-RARF-1 protein is dispensable for B cell transformation in inhibits LINF Secretion from mononuclear cells // J. Virol. 1999. Vol. 73. P. 7613–7632.
9. Бурдина Л. В., Минаева Н. В. Рецидивирующие инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, ее связь с аллергической патологией у дошкольников. СПб, 2007. С. 10, 15.
10. Вольнец Г. В., Беляев Д. Л., Виноградова Т. В. с соавт. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 6. С. 73–81.
11. Гончар Н. В., Думова Н. В. с соавт. Выявление вируса простого герпеса в эпителии слизистой оболочки пищевода у детей с клиническими признаками гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сборник научных трудов, посвященных 10-летию юбилею ГДДЦ. «Актуальные проблемы педиатрии и детской неврологии». СПб, 2001. С. 165–167.
12. Новикова В. П. Этиопатогенетические и клинико-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте. Автореферат дис. ... д.м.н. СПб, 2009. С. 33.

Москва – 18-20 марта 2014 г

## XXI КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ («Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»)



### Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2014 года в Москве состоится очередной XXI Конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На Конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей.

### Участие в Конгрессе и публикация тезисов бесплатны!

#### Специальные темы:

- «Индивидуализированный подход к лечению болезней органов пищеварения у детей»,
- «Реабилитация в детской гастроэнтерологии»,
- «Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии».

Состоится обсуждение и принятие рабочих протоколов по назначению препаратов панкреатических ферментов и лечению запоров у детей.

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.

Текущая информация на сайтах:

[www.gastroportal.ru](http://www.gastroportal.ru) [www.odgru.ru](http://www.odgru.ru)



Все вопросы по поводу участия можно согласовать по телефону (495) 9369474  
E-mail: [congresspg@gmail.com](mailto:congresspg@gmail.com)

Реклама

# Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух

В. М. Свистушкин<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Г. Н. Никифорова, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Шевчик, кандидат медицинских наук

М. Г. Дедова

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

**Резюме.** Изложены современные представления о нарушениях микробиоценоза кишечника в результате антибактериальной терапии, приведены диагностические данные, полученные в ходе клинического исследования сравнения эффективности и безопасности инновационной формы азитромицина с традиционной.

**Ключевые слова:** антибиотик, нарушения микробиоценоза кишечника, азитромицин, инновационная форма.

**Abstract.** The article describes the modern concepts of violations microbiocenosis intestine as a result of antibiotic therapy. Given diagnostic information obtained in the course of a clinical study comparing the efficacy and safety of innovative form of azithromycin with traditional.

**Keywords:** antibiotic, violations microbiocenosis intestine, azithromycin, innovative form.

**В**оспалительные заболевания околоносовых пазух являются одними из наиболее распространенных заболеваний в практике клиницистов многих специальностей — оториноларингологов, терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Практически каждое острое респираторное вирусное заболевание сопровождается катаральным риносинуситом. Гнойное воспаление в околоносовых синусах в большинстве клинических случаев развивается как осложнение вирусного процесса. Выраженный отек слизистой оболочки полости носа, блокада вследствие этого естественных соустьев, снижение парциального давления кислорода и развитие гипоксии в синусах создают благоприятные условия для развития бактериальной флоры [1]. Причиной нарушения аэрации околоносовых пазух, увеличивая вероятность возникновения бактериального риносинусита, также могут быть и анатомические аномалии внутриносовых структур — искривление перегородки носа, гипертрофия крючковидного отростка, решетчатой буллы, переднего конца средней носовой раковины и другие. Наиболее значимыми бактериальными возбудителями острых риносинуситов в настоящее время являются *Streptococcus pneumoniae* (40–60%), *Haemophilus influenzae* (25–40%), *Moraxella catarrhalis* (2–10%), атипичная флора (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) (7–12%), *Staphylococcus aureus* (0–5%) [2–4].

Современный подход к лечению острого бактериального риносинусита включает два основных направления — патогенетическую и этиотропную (антибактериальную) терапию. Целью лечения являются эрадикация возбудителей и восстановление стерильности параназальных синусов, снижение выраженности и длительности клинической симптоматики, предотвращение развития осложнений (орбитальных, внутричерепных и др.), снижение риска хронизации процесса, предотвращение селекции устойчивых штаммов микроорганизмов [5, 6].

Согласно последним европейским рекомендациям по лечению острого риносинусита, применение системных антибактериальных препаратов ограничено случаями тяжелого бактериального риносинусита [1]. Однако по данным исследования, проведенного в США, среди врачей общей практики и оториноларингологов, несмотря на общепринятые рекомендации, назначение антибиотиков при обращении пациента с острым риносинуситом осуществляется более чем в 80% случаев [7]. Несомненно, антибактериальные препараты имеют неоценимое значение в лечении инфекционных заболеваний, но тем не менее нельзя сбрасывать со счетов и достаточно широкий спектр их негативных воздействий на организм человека. В ряде случаев на фоне системной антибактериальной терапии развиваются неблагоприятные явления — аллергические и токсические реакции, антибиотик-ассоциированная диарея и дисбиотические нарушения желудочно-кишечного тракта вследствие угнетения нормофлоры.

Одним из наиболее распространенных направлений коррекции антибиотик-ассоциированных кишечных дисбиозов является использование фармабиотиков, имеющих различный состав и механизмы действия. Среди фармабиотиков различают пробиотики — отдельные представители кишечной микрофлоры в живом виде, пребиотики — натуральные или синтетические средства немикробного происхождения, селективно стимулирующие рост и/или метаболическую активность нормальной нормофлоры, и синбиотики — комбинация пребиотиков и пробиотиков.

В настоящее время достаточно широко применяются пробиотики, однако в последнее время появились сообщения о возникновении на фоне их использования нежелательных лекарственных реакций. В качестве последних рассматриваются системные инфекции, негативное влияние на метаболизм, чрезмерную стимуляцию иммунной системы у чувствительных лиц, перенос генов резистентности бактерий — то есть формирование трансмиссивной антибиотикорезистентности [8–10]. Предрасполагающими факторами возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении

<sup>1</sup> Контактная информация: svvm3@yandex.ru

пробиотиков являются выраженная иммуносупрессия, предшествующая длительная госпитализация, хирургическое вмешательство, а главным предиктором летальности — тяжелые основные заболевания [11]. Необходимо также учитывать, что пробиотики в течение нескольких дней элиминируются (выводятся) из организма.

Пребиотики представляют собой пищевые субстанции, преимущественно содержащие поли- и олигосахариды некрахмального происхождения — лактулозу, инулин, олигофруктозу, олигосахариды грудного молока. Указанные вещества практически не перевариваются ферментами человеческого организма, однако являются пищевым субстратом для бактерий — представителей облигатной флоры толстого кишечника.

Классическим пребиотиком, широко используемым в клинической практике, является лактулоза, которая представляет собой дисахарид, синтезированный из лактозы (молочного сахара). Лактулоза состоит из фруктозы и галактозы, относится к группе олигосахаридов. Лактулоза гидролизуется в толстой кишке, главным образом бифидобактериями и лактобациллами. Таким образом лактулоза, являясь для сахаролитических лакто- и бифидобактерий идеальным питательным субстратом, избирательно стимулирует их рост и функциональную активность, благоприятно влияет на бактериальный состав и микроэкологию толстой кишки, а также подавляет рост условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. При сравнении действия различных промышленных пребиотиков — олигосахаридов в контролируемых рандомизированных исследованиях было показано, что лактулоза и ксилоолигосахариды способствуют большему росту *Bifidobacterium* и увеличению продукции короткоцепочечных жирных кислот по сравнению с пребиотиком инулином [12, 13].

В этом аспекте определенный интерес представляет новый класс противомикробных препаратов — эоантибиотики. Эоантибиотики — инновационные формы антибактериальных средств, способствующие сохранению кишечной микроэкологии. Данные лекарственные препараты разработаны отечественными учеными и запатентованы более чем в 30 странах мира. Эоантибиотики, кроме стандартной антимикробной субстанции, содержат также пребиотик лактулозу в особой высокоочищенной кристаллической форме — ангидро. Каждый эоантибиотик имеет заключение о биоэквивалентности оригинальному представителю класса антибиотиков по противомикробной активности. Лактулоза ангидро имеет самый высокий индекс активности среди всех известных пребиотиков. Данное вещество является идеальным субстратом и источником энергии для бифидо- и лактобактерий, в пребиотической дозировке не оказывает стимулирующего действия на моторику кишечника и не влияет на фармакокинетику и активность антибактериального препарата. Использование эоантибиотиков нивелирует негативные аспекты антимикробной терапии, сводит к минимуму вероятность развития кандидоза и способствует повышению иммунного статуса. Таким образом, соответствуя обычным антибиотикам по противомикробному действию, эоантибиотики превосходят их по безопасности, значительно снижают риск развития ряда неблагоприятных явлений [14–16].

Эоантибиотики представлены во всех группах антибиотиков, рекомендованных для лечения бактериальных инфекций ЛОР-органов — полусинтетических пенициллинов, макролидов, фторхинолонов.

Приведенные в литературе результаты сравнительного исследования эффективности, безопасности и переносимости препаратов Экозитрин (кларитромицин) («АВВА РУС», Россия) и Клацид (кларитромицин) («Эбботт Лаборатория

Лтд.», Великобритания) у больных острым бактериальным риносинуситом продемонстрировали, что клиническая и бактериологическая эффективность этих лекарственных средств является достоверно сопоставимой. Однако фармакологическая композиция кларитромицина с лактулозой, в отличие от Клацида, снижает негативное влияние антибактериальной терапии на кишечную микрофлору [16].

Таким образом, комбинация антимикробного препарата с лактулозой позволит избежать стандартных для антибиотикотерапии осложнений. Чтобы проверить эту гипотезу, мы провели открытое рандомизированное сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Экомед, в состав которого входит азитромицин в дозе 500 мг и лактулоза в пребиотической дозе и препарата Сумамед 500 мг у пациентов с острым гнойным риносинуситом.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациенты, обратившиеся в клинику «Ухо, Горло и Нос» (Москва) с жалобами на гнойные выделения, лихорадку, головную боль. Результаты рентгенологического обследования и данных риноскопии: гной в среднем носовом ходе и/или в куполе носоглотки.

В ходе первичного осмотра пациентам был поставлен диагноз «острый гнойный риносинусит».

Таким образом, в исследовании приняли участие 60 пациентов, наблюдавшихся амбулаторно. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 58 лет включительно.

Критерии невключения в исследование:

1. Повышенная чувствительность к производным азитромицина и другим компонентам препаратов исследования.
2. Наличие у пациента диареи (согласно определению ВОЗ) в течение последних 3 месяцев до настоящего заболевания и визита скрининга.
3. Прием в течение 30 дней, предшествующих скринингу, сорбентов, пребиотиков и пробиотиков, антибиотиков.
4. Любые имеющиеся или подозреваемые злокачественные заболевания на момент скрининга.
5. Установленная (по данным медицинской документации) почечная недостаточность с расчетным клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.
6. Установленное или предполагаемое нарушение функции печени.
7. Наличие коло- либо илеостомы.
8. Психические и неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности.
9. Злоупотребление алкоголем либо сильнодействующими веществами на момент включения и в течение года до включения в исследование.
10. Участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней до скрининга.
11. Беременность или кормление грудью.
12. Неспособность пациента следовать процедурам протокола, по мнению исследователя.

Включенные в исследование пациенты были распределены методом рандомизации на две группы в соотношении 1:1—30 пациентов в группе наблюдения и 30 в контрольной группе.

Все рандомизированные пациенты получали следующую терапию: 1-я группа — Экомед 500 мг по 1 таблетке 1 раз в день в течение 5 дней, 2-я группа — препарат сравнения Сумамед 500 мг 1 раз в день в течение 5 дней.

Во время исследования пациенты не получали никакие другие антимикробные средства, помимо исследуемых препаратов, а также сорбенты, про- и пребиотики.

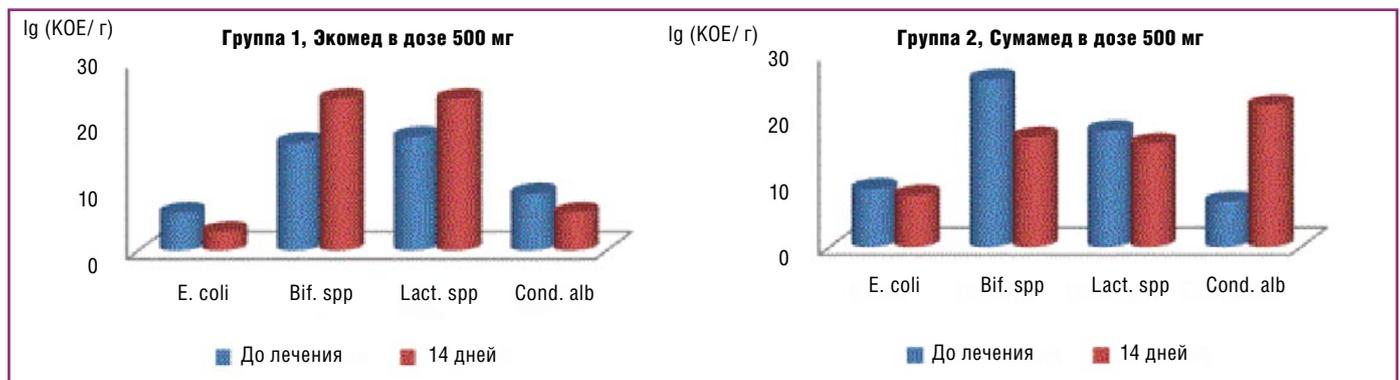


Рис. 1. Характеристика микробиоценоза кишечника у пациентов основной (Экомед) и контрольной (Сумамед) групп до лечения и на 14-й день после окончания лечения

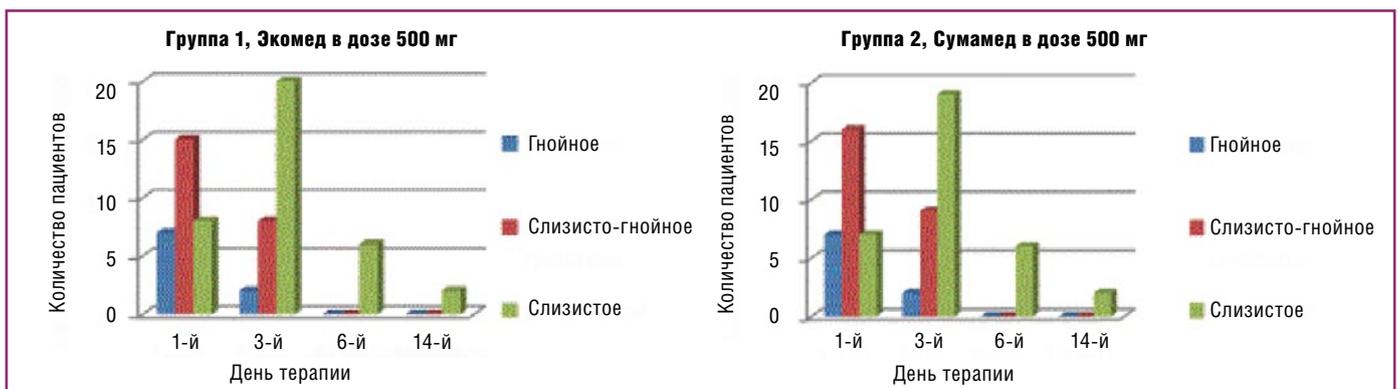


Рис. 2. Динамика характера отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной групп до лечения и на 14-й день после окончания лечения

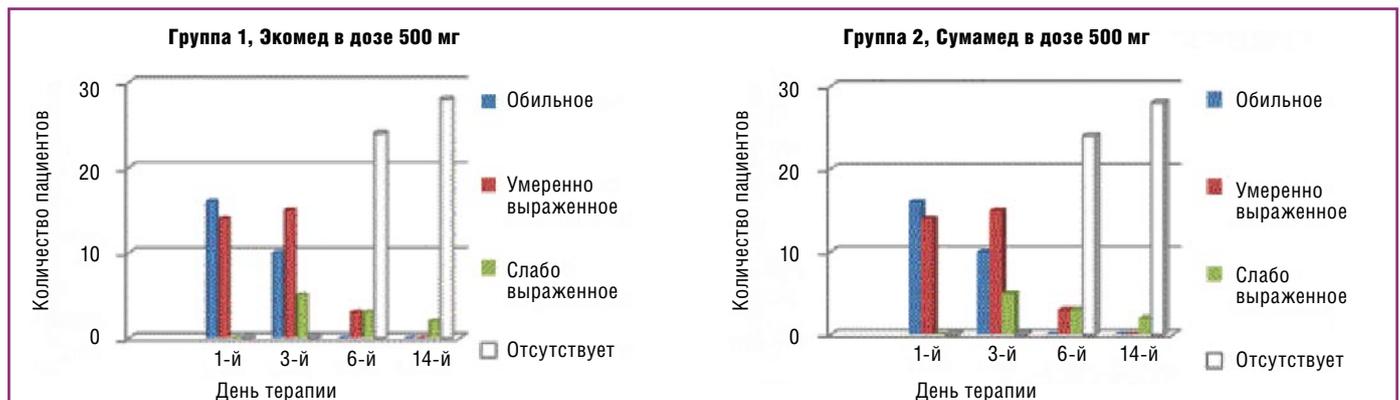


Рис. 3. Динамика интенсивности отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной групп до лечения и на 14-й день после окончания лечения

Таблица 1

Динамика показателей копрограммы у пациентов на фоне проведения антимикробной терапии

Микроорганизмы	Норма, КОЕ/г	Кол-во микроорганизмов			
		До лечения		14-й день терапии	
		1-я группа Экомед 500 мг (n = 30)	2-я группа Сумамед 500 мг (n = 30)	1-я группа Экомед 500 мг (n = 30)	2-я группа Сумамед 500 мг (n = 30)
<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> -10 <sup>8</sup>	6 (20%)	9 (30%)	3 (10%)	8 (26,5%)
<i>Bif. spp</i>	10 <sup>9</sup> -10 <sup>10</sup>	17 (56,7%)	21 (70%)	24 (80%)	17 (56,7%)
<i>Lact. spp</i>	10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup>	18 (60%)	18 (60%)	26 (86,6%)	16 (53%)
<i>Cond. alb</i>	≤ 10 <sup>2</sup>	9 (30%)	7 (23%)	6 (20%)	22 (74%)

Пациенты вели дневник, в котором ежедневно фиксировались температура тела, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (частота диареи, частота и конси-

стенция стула, наличие метеоризма, наличие болей в животе, наличие тошноты и частота рвоты) и прием препаратов исследования.

На 3-й день терапии исследователь провел осмотр пациентов, на предмет отслеживания симптомов со стороны ЖКТ и нежелательных явлений. По окончании курса лечения и через 14 дней (визит последующего наблюдения) пациенты приходили в центр на визит, на котором были сданы анализ кала на дисбактериоз для оценки состава микрофлоры кишечника. Также оценивалось клиническое состояние, в том числе по данным заполненных дневников пациентов.

### Результаты исследования

Результаты показали, что на фоне приема антибактериальной терапии регресс основных клинических проявлений заболевания (лихорадка, боль в пазухах, выделения) наблюдался у всех пациентов. Побочные, нежелательные явления, антибиотикотерапии (диарея, тошнота) у пациентов, получавших эконоантибиотик, отмечалась значительно реже, по сравнению с пациентами, которым проводилось лечение традиционным антибиотиком.

Всем пациентам проводили общетерапевтическое и клиническое лабораторное обследование. Материалом для исследования на дисбиоз кишечника служили фекалии, взятые из последней порции стула, полученного утром в день исследования и на 14-й день, после начала антибиотикотерапии. Анализ характера роста микроорганизмов производился на элективных питательных средах (табл. 1).

У 12 (40%) и 13 (43%) пациентов 1-й группы еще до начала терапии наблюдались признаки кишечного дисбиоза по *Lact. spp* и *Bif. spp* соответственно. В первую очередь, об этом свидетельствует тот факт, что норма содержания лактобактерий была обнаружена у 18 (60%) пациентов, а норма содержания бифидобактерий — у 17 (56, 7%) пациентов основной группы. В контрольной группе показатели нормы по бифидобактериям были у 21 (70%) и по лактобактериям у 18 (60%) пациентов, т. е. признаки кишечного дисбиоза были у 9–12 (30–40%) пациентов контрольной группы. На 14-й день после окончания курса терапии антибиотиками пациентам основной и контрольной группы был проведен повторный анализ микрофлоры кишечника, в результате которого можно смело утверждать, что при приеме эконоантибиотика Экомед (азитромицина) не происходит снижения количества основных представителей здоровой микрофлоры кишечника (лактобактерий, бифидобактерий). Результаты исследования приведены в табл. 1.

Так, по завершении лечения, на 14-й день, у 7 (23%) пациентов основной группы, принимающих Экомед, было обнаружено достоверное увеличение количества бифидобактерий, и у 8 (30%) — нормализация уровня лактобактерий. В контрольной группе пациентов, принимающих традиционный антибиотик (Сумамед), отмечено угнетение роста представителей нормофлоры. Число пациентов с не выявленным дисбиозом кишечника в контрольной группе составило лишь 17 (56%) против 21 (70%) в начале лечения по количеству бифидобактерий и 16 (53%) пациентов против 18 (60%) по количеству лактобактерий. В контрольной группе у 15 (50%) пациентов отмечен рост грибов рода *Candida alb.*, в то время как в группе, принимавшей Экомед, наличие грибов рода *Candida alb.* снизилось у 3 (10%) пациентов.

Таким образом, благодаря наличию в составе эконоантибиотика пребиотика лактулозы, в процессе антимикробной терапии препаратом Экомед поддерживается нормальный кишечный микробиоценоз, тогда как применение традиционного антибиотика вызвало дисбаланс кишечного микробиоценоза и значительно повысило риск развития кандидоза.

Достижение выздоровления пациентов было зафиксировано у всех больных. По данным, представленным в табл. 2

# ЭКОМЕД®

АЗИТРОМИЦИН + ЛАКТУЛОЗА

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И КОМФОРТ ЛЕЧЕНИЯ



- Инновационная комбинация азитромицина и пребиотика лактулозы
- Биоэквивалентность оригинальному препарату азитромицина по противомикробной активности
- Защитное действие на нормофлору кишечника
- Повышенный комплаенс
- Поддерживает иммунный статус пациента



МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА — НАША ПРОФЕССИЯ

ОАО «АВВА РУС» — фармацевтическая компания  
121614, Россия, Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9 Тел./факс: 8 (495) 956 75 54  
avva.com.ru  
ecoantibiotic.ru

ЕСОМ/Лакт/Им/2.01.2014 Рязань

Таблица 2

Динамика характера отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной групп до лечения и на 14-й день после окончания лечения

Отделяемое	День терапии							
	1-й		3-й		6-й		14-й	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Гнойное	7 (23,35%)	7 (23,35 %)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	0	0	0	0
Слизисто-гнойное	15 (50%)	16 (53,4%)	8 (26,7%)	9 (30%)	0	0	0	0
Слизистое	8 (26,7%)	7 (23,35 %)	20 (66,6%)	19 (63,3%)	6 (20%)	6 (20%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)

Таблица 3

Динамика интенсивности отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной групп до лечения и на 14-й день после окончания лечения

Отделяемое	День терапии							
	1-й		3-й		6-й		14-й	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Обильное	16 (53,3%)	17 (56,7%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)	0	0	0	0
Умеренно выраженное	14 (46,7%)	13 (43,3%)	15 (50%)	14 (46,7%)	3 (10%)	3 (10%)	0	0
Слабо выраженное	0	0	5 (16,7%)	5 (16,7%)	3 (10%)	3 (10%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Отсутствует	0	0	0	0	24 (80%)	24 (80%)	28 (93,3%)	28 (93,3%)

и 3 и на рис. 2 и 3, мы можем сделать заключение, что выбор антимикробной терапии азитромицином 500 мг 1 раз в день в течение 5 дней является эффективным в борьбе с острым риносинуситом. Показатели по количеству и характеру отделяемого из носа сопоставимы в обеих группах.

Таким образом, назначение эоаннтибиотиков, содержащих пребиотик лактулозу, потенцирует восстановление собственного микробиоценоза пациента. Добавление лактулозы к антибиотику никоим образом не влияет на его антимикробную активность.

### Выводы

Таким образом, результаты исследования показали несомненное преимущество эоаннтибиотика в антимикробной терапии острого риносинусита по сравнению с традиционными антибиотиками — аналогами. Включение эоаннтибиотика в схему антимикробной терапии нивелирует характерные для антибиотиков нежелательные явления, связанные с их неблагоприятным воздействием на состояние микробиоценоза кишечника. Эоаннтибиотики препятствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи, не провоцируют кандидозов.

Кроме того, очень важно, что эоаннтибиотики в процессе антимикробной терапии обеспечивают высокую эффективность вследствие того, что они обладают лучшей терапевтической переносимостью, тем самым повышают приверженность пациентов к лечению и позволяют добиться высокого комплаенса по соблюдению режима приема препарата.

В практике оториноларинголога применение эоаннтибиотиков особенно перспективно, т. к., с одной стороны, они высокоактивны в отношении патогенных микробов, а с другой стороны — имеют высокий уровень безопасности. ■

### Литература

1. Fokkens W., Lund V., Mullol J., Bachert C. et al. EPOS 2012 // *Rhinology*. 2012. Suppl. 23: 1–298.
2. Янов Ю. К. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003. Т. 5. № 2. С. 167–174.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред.

- Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. НИИ АХ СГМА, 2002. 586 с.
4. Страчунский Л. С., Тарасов А. А., Крюков А. И. и др. Возбудители острого бактериального синусита // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2005. Т. 7. С. 337–349.
5. Лопатин А. С., Севстиушкин А. М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения: Клинические рекомендации. М.: 2009. 25 с.
6. Рязанцев С. В., Науменко Н. Н., Захарова Г. П. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. СПб, 2008. 37 с.
7. Smith S. S., Kern R. C., Chandra R. K., Tan B. K., Evans C. T. Variations in antibiotic prescribing of acute rhinosinusitis in United States ambulatory settings // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013. May; 148 (5): p. 852–859.
8. Eaton T. J., Gasson M. J. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates // *Appl Environ Microbiol*. 2001; 67: 1628.
9. Marteau P., Seksik P., Jian R. Probiotics and health: new facts and ideas // *Curr Opin Biotechnol*. 2002; 13: 486–489.
10. Salminen S., von Wright A., Morelli L. et al. Demonstration of safety of probiotics — a review // *Int J Food Microbiol*. 1998; 44: 93–106.
11. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
12. Зрячкин Н. И. Новый подход к классификации пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков // *Фарматека*. 2007. № 2 (137). С. 58–61.
13. Можина Т. Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства Probiotics and prebiotics, 2008) // *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 1 (45). С. 1–13.
14. Сурков А. Н. Современные технологии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т. 10. № 5. С. 46–151.
15. Татьяна О. Ф. Современные антибактериальные препараты: новые возможности в профилактике дисбиотических нарушений // *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т. 10. № 6. С. 77–82.
16. Янов Ю. К., Коноплев О. И., Науменко Н. Н., Антушева И. А. Антибиотики с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры: новые перспективы антибиотикотерапии острых бактериальных риносинуситов // *Российская оториноларингология*. 2010. № 3 (46). С. 181–194.
17. Официальная инструкция по медицинскому применению препарата азитромицин.

# Опыт использования различных схем лечения хронического гепатита С

**В. А. Максимов\***<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

**А. Л. Чернышев\***, доктор медицинских наук, профессор

**В. А. Неронов\***, доктор медицинских наук

**Е. Е. Шелемов\***, кандидат медицинских наук

**Г. Г. Евстигнеева\*\***

\* Межотраслевое научно-техническое объединение «Гранит», Москва

\*\* 1586-й Окружной военный клинический госпиталь Минобороны РФ,

Подольск

**Резюме.** Изучена эффективность различных схем лечения больных вирусным гепатитом С (HCV-инфекция). Результаты позволяют признать приоритетное право использования противовирусной терапии у больных с сопутствующей соматической патологией и при тяжелых побочных эффектах лечения HCV.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная терапия, озонотерапия, препараты интерферонов.

**Abstract.** Different schema of treatment patients with viral hepatitis type C (HCV) have been examined. Results prove priority right to use antiviral therapy for patients with attended somatic pathology and in case of severe side effects of HCV treatment.

**Keywords:** chronic hepatitis type C, antiviral therapy, ozone therapy, interferons preparations.

По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10–20 лет ведущей проблемой в здравоохранении будет борьба с гепатитом С (HCV-инфекция), распространение которого приведет к тому, что на 60% увеличатся хронические гепатиты, на 70% увеличится заболеваемость раком печени, на 280% будет увеличиваться печеночная декомпенсация и в два раза возрастет смертность [1].

Правительство РФ предпринимает ряд мер, направленных на снижение угрозы заражения вирусными гепатитами и лечение больных вирусными гепатитами. Таким образом, проблема вирусных гепатитов заслуживает самого глубокого и комплексного изучения.

## Современный подход к лечению вирусного гепатита С

Внедрение препаратов интерферона альфа (ИФН- $\alpha$ ) в клиническую практику в середине 80-х гг. открыло новую эру в лечении вирусных гепатитов, позволив проводить этиотропную терапию этих болезней. Они представляют собой сочетание пептидов, которые синтезируются лимфоцитами и макрофагами. Название «интерферон» происходит от слова интерференция (взаимное влияние). В настоящее время препараты ИФН- $\alpha$  являются самыми распространенными и наиболее изученными противовирусными агентами, применяемыми в лечении вирусных гепатитов [2, 3].

Среди более чем 20 подтипов ИФН- $\alpha$  наиболее биологически значимы  $\alpha 2$ , рекомбинантными аналогами которого являются препараты Роферон-А ( $\alpha 2a$ ), Интрон А ( $\alpha 2b$ ), а также отечественный Реаферон-ЕС. Все вышеперечисленные препараты обладают высокой эффективностью. Однако препараты вводятся в организм больного парентеральным путем (внутривенно, внутримышечно, подкожно) и, как правило, в высоких дозах (3–10 млн МЕ в сутки). При этом наблюдаются побочные эффекты: гриппоподобный синдром,

сильные головные боли, артралгия, депрессивное состояние, галлюцинации, выпадение волос, диарея [4, 5].

В результате фундаментальных исследований, проведенных в отделе интерферонов ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи МЗ РФ (Москва) под руководством проф. Малиновской В.В., была найдена реальная возможность обойти сложности, возникающие при парентеральном применении препаратов интерферонов. В процессе углубленных исследований функционирования системы интерферона в онтогенезе [6] был выявлен ряд закономерностей, позволивший решить стоявшие перед разработчиками задачи: снижение дозировки интерферона при однократном его введении; пролонгирование действия интерферона; устранение побочных эффектов, характерных для парентерального введения препаратов интерферона; обеспечение возможности применения препаратов интерферона не только для лечения взрослых, но и в педиатрической (неонатологической) и акушерской практике. Результатом проведенной работы стал препарат Виферон<sup>®</sup>, производимый в четырех различных дозировках в зависимости от содержания интерферона (150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ, 3 млн МЕ) [7–9, 29].

Выбранная лекарственная форма — суппозитории обеспечивает простую, безопасную и безболезненную способ введения, что особенно актуально для педиатрии (неонатологии), а также при амбулаторном лечении и самостоятельном приеме препарата больными [9–11].

В качестве действующего начала был выбран человеческий рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$  — один из наиболее распространенных в клинической практике. Кроме того, в состав препарата Виферон<sup>®</sup> помимо рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$  вошли мембрано-стабилизирующие препараты — антиоксиданты  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С) в терапевтически эффективных дозах [7, 12, 13].

<sup>1</sup> Контактная информация: info1fskl@bk.ru

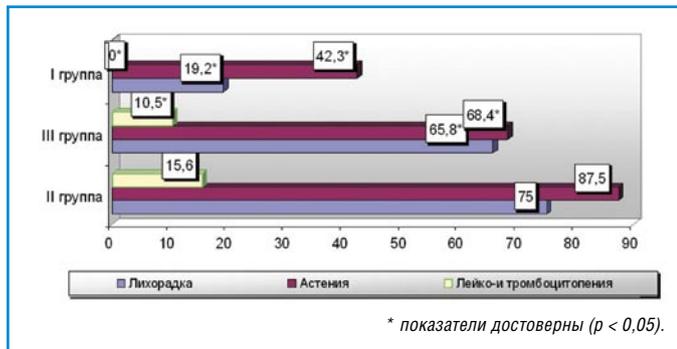


Рис. 1. Побочные эффекты при лечении больных HCV-инфекцией (в %)

Комбинированная терапия (КТ) ИФН с рибавирином в настоящее время является мировым стандартом в лечении HCV-инфекции [14–17].

Важно отметить, что свой противовирусный эффект при хроническом вирусном гепатите С рибавирин оказывает только в присутствии ИФН (монотерапия рибавирином неэффективна) и препятствует формированию резистентности вируса гепатита С к терапии.

Рандомизированное контролируемое исследование КТ рибавирина и ИФН в качестве первичной терапии HCV-инфекции показало увеличение устойчивого ответа в 2 раза. Причем у пациентов с высокой репликативной активностью — более 3 млн гЕ/мл — выявлено 10-кратное возрастание частоты постоянного ответа по сравнению с монотерапией ИФН (41% и 4% соответственно). У пациентов с низкой концентрацией вирусной РНК — менее 3 млн гЕ/мл — не наблюдали преобладания эффективности КТ по сравнению с монотерапией ИФН. Частота постоянного ответа составляла 29% и 25% соответственно [3, 18–20].

У больных HCV-инфекцией с исходно высоким уровнем вирусной нагрузки удлинение сроков КТ с 24 до 48 нед на 10% увеличивает эффективность, тогда как у пациентов с низким уровнем вирусной нагрузки существенной разницы между эффективностью курсов выявлено не было [21].

При генотипе 1b КТ ИФН с рибавирином в течение 24–48 нед в 2–3 раза более эффективна, чем монотерапия ИФН. У пациентов с генотипом 1b 24-недельного курса КТ может быть достаточно в случае исходно низкого уровня вирусной нагрузки (менее 2 млн гЕ/мл), а при уровне вирусной нагрузки более 2 млн гЕ/мл требуется 48-недельный курс КТ. При других генотипах бывает достаточно 24-недельного курса КТ независимо от уровня вирусной нагрузки [5, 21].

Немаловажным звеном в лечении HCV-инфекции является применение озонотерапии (ОТ). При этом используется доказанный многими авторами выраженный противовирусный эффект [22], который проявляется как через непосредственное воздействие озона

на вирус, так и опосредованно — через воздействие на вирус пероксидов, образующихся в результате взаимодействия озона с биологическими структурами организма, иммуномодулирующим действием озона [22]. Важным оказывается и то, что озон стимулирует фагоцитоз, оказывает защитный эффект на здоровые клетки, в то же время повышая элиминацию клеток, пораженных вирусом.

Основным методом применения ОТ при гепатитах является внутривенное капельное введение 400 мл озонированного физиологического раствора в дозировке 4–6 мг/л, несколькими процедурами в зависимости от формы ВГ. Различия в дозах при остром и хроническом гепатите связано с тем, что при этом используются различные эффекты ОТ. При остром гепатите необходимо противовирусное воздействие, а при хроническом важны иммуномодулирующий, протективный, стимуляция репарации [22–24, 26].

Целью данной работы было изучить эффективность различных схем лечения HCV-инфекции с последующим сравнительным анализом.

### Материалы и методы исследования

Проведено лечение 96 больных хроническим вирусным гепатитом С с высоким уровнем репликации (РНК HCV более 2 млн копий в 1 мл). Из них 55 мужчин и 41 женщина, средний возраст больных составил 33 ± 6 лет. При генотипировании HCV генотип 1b был выявлен у 83 человек, 1a — у 5 больных, 2a — у 1 больного и 3a — у 7 больных. Все больные были разделены на 3 группы. Длительность заболевания составила 5 ± 2,5 года, из всех обследованных HCV впервые выявлен был у 29 человек, 28 обследованных получали ранее противовирусную терапию в виде монотерапии α-интерферонами, длительностью не более 6 месяцев, первичный ответ был у 12 из этих больных. Лица, получавшие лечение ранее, были равномерно распределены в 2-й и 3-й группах. В 1-ю группу вошли больные с сопутствующей соматической патологией, а также 8 человек, ранее получавшие лечение, у которых были отмечены выраженные побочные эффекты интерферонотерапии (в том числе у 5 больных наблюдалась лейко- и тромбоцитопения, вследствие чего ранее полученное лечение было прервано). Больные с генотипами 1a, 2a и 3a HCV были равномерно распределены в группах больных.

Первая группа больных (26 человек) получала лечение препаратом Виферон®, суппозитории ректальные в суточной дозировке 6 млн МЕ на двукратный прием, в течение 3 месяцев, далее трехкратно в неделю, в течение 48 недель в комбинации с Рибавирином из расчета 15 мг/кг массы тела ежедневного приема на протяжении всего периода терапии.

Вторая группа больных (32 человека) получала стандартную базисную терапию: диету № 5, противовирусную терапию препаратами Реаферон-ЕС (интерферон α2b) или Роферон-А (интер-

Динамика основных биохимических показателей у больных HCV-инфекцией							Таблица
Показатель, единицы измерения	1-я группа		2-я группа		3-я группа		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Билирубин общий, мкмоль/л	45,3 ± 16,3, P < 0,05	25,4 ± 6,5, P <sub>1</sub> < 0,05	39,6 ± 14,4, P < 0,05	22,5 ± 4,8, P <sub>1</sub> < 0,05	43,8 ± 18,2, P < 0,05	21,5 ± 2,8, P <sub>1</sub> < 0,05	
Аланинаминотрансфераза, ед	147 ± 41, P < 0,05	83 ± 14, P <sub>1</sub> < 0,05	165 ± 59, P < 0,05	96 ± 24, P <sub>1</sub> < 0,05	158 ± 46, P < 0,05	79 ± 18, P <sub>1</sub> < 0,05	
Аспартатаминотрансфераза, ед	93 ± 37, P < 0,05	74 ± 21, P <sub>1</sub> < 0,05	122 ± 41, P < 0,05	82 ± 27, P <sub>1</sub> < 0,05	109 ± 38, P < 0,05	62 ± 18, P <sub>1</sub> < 0,05	
Щелочная фосфатаза, ед.	502 ± 156, P < 0,05	284 ± 53, P <sub>1</sub> < 0,05	437 ± 168, P < 0,05	309 ± 64, P <sub>1</sub> < 0,05	489 ± 149, P < 0,05	254 ± 37, P <sub>1</sub> < 0,05	

Примечание. Результаты достоверны; P — достоверность по нормальным показателям; P<sub>1</sub> — достоверность лечения.

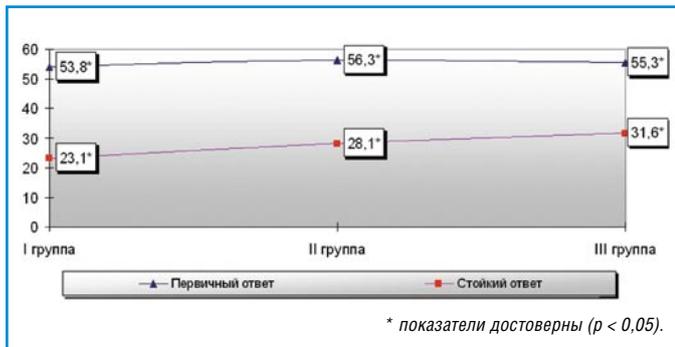


Рис. 2. Вирологический ответ на лечение больных HCV-инфекцией (%)

ферон  $\alpha 2a$ ) по схеме: 6 млн МЕ внутримышечного или подкожного введения ежедневно в течение месяца, далее трехкратно в неделю в течение 48 недель в сочетании с постоянным приемом противовирусного препарата Рибаверин из расчета 15 мг/кг массы тела ежедневного приема на протяжении всего периода терапии.

Третья группа больных (38 человек), изъявивших добровольное согласие, получали комплексное лечение, включавшее диету № 5 с расширением рациона, содержащего пищевые волокна, витаминотерапию и ИФТ (Реаферон-ЕС или Роферон-А в дозе 6 млн МЕ внутримышечного или подкожного введения ежедневно в течение месяца, далее трехкратно в неделю в течение 48 недель) в сочетании с постоянным приемом противовирусного препарата Рибаверин из расчета 15 мг/кг массы тела ежедневного приема на протяжении всего периода терапии. В дополнение к комбинированной противовирусной терапии все больные получали ОТ, проводимую двумя курсами по 10 инфузий озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 4–5 мг/л трижды в неделю на курс лечения в начале и спустя три месяца от начала интерферонотерапии.

Эффективность терапии оценивалась по степени выраженности побочных эффектов терапии, биохимическому ответу, вирусологическому (первичному и стойкому) ответу, а также по истечении трех месяцев от начала курса терапии была оценена внешнесекреторная функция печени путем проведения этапного хроматического дуоденального зондирования (ЭХДЗ) [27, 28].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Primer of Biostatistics (v 4.03). Для анализа качественных признаков таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрата ( $\chi^2$ ). Анализ эффективности лечения проводился с помощью критерия Стьюдента, используемого в непараметрической статистике при сравнении двух статистических выборок.

### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования были получены следующие результаты. Все больные прошли полный курс терапии (48 недель), прерывания курса лечения в связи с выраженными побочными эффектами не было.

### Оценка переносимости противовирусной терапии

Все больные HCV-инфекцией прошли полные курсы противовирусной терапии. В начале лечения были отмечены следующие побочные эффекты (рис. 1).

Как видно из данных, представленных на рис. 1, у всех больных HCV-инфекцией были отмечены побочные эффекты проводимой терапии, наиболее часто наблюдался астенический синдром, реже лихорадка и в отдельных случаях лейко- и тромбоцитопения. По частоте выявленных побочных эффектов — во 2-й

# ВИФЕРОН®

## Бережная защита от вирусов

**Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).**

- БЛОКИРУЕТ** размножение вируса
- ЗАЩИЩАЕТ** здоровые клетки от заражения
- ВОССТАНАВЛИВАЕТ** баланс иммунной системы
- РАЗРЕШЕН** детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности
- СОЧЕТАЕТСЯ** с другими противовирусными и антибактериальными препаратами

Р N 000017/01      Р N 001142/02      Виферон Суппозитории

**ферон** | (499) 193 30 60 | [viferon.su](http://viferon.su)

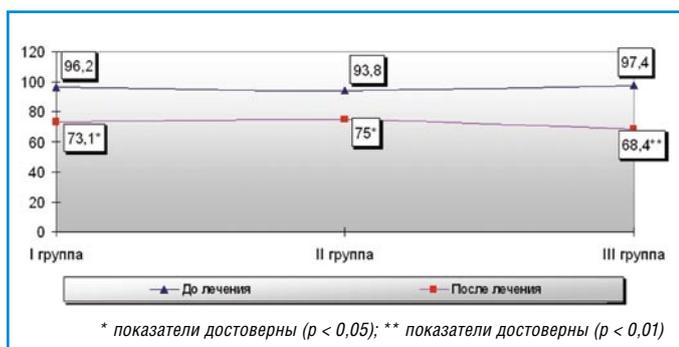


Рис. 3. Синдром БН у больных HCV-инфекцией до и после лечения (%)

группе наблюдались: астения — у 28 больных (87,5%), лихорадка — у 24 (75%) и лейко- и тромбоцитопения — у 5 (15,6%) больных HCV-инфекцией; в 3-й группе: астения — у 26 больных (68,4%), лихорадка — у 25 (65,8%) и лейко- и тромбоцитопения — у 4 (10,5%) больных; в 1-й группе, получавшей Виферон®, побочные эффекты выявлены: астения — у 11 больных (42,3%), лихорадка — у 5 (19,2%), лейко- и тромбоцитопении — не наблюдались. Полученные результаты, безусловно, положительно характеризуют препарат Виферон®, а использование озонотерапии снижает уровень возможных побочных явлений терапии, однако в группе, получавшей Виферон®, уровень побочных эффектов достоверно ниже.

#### Оценка биохимического ответа

У всех больных HCV-инфекцией проводилось изучение основных биохимических показателей. Результаты основных из них приведены в таблице.

Из данных, приведенных в таблице, видно, что у всех групп больных HCV-инфекцией достоверно увеличены основные биохимические показатели печеночного метаболизма, после проведенного курса терапии у всех групп также достоверно улучшились все исследуемые критерии. В 1-й группе больных HCV-инфекцией результаты статистически сопоставимы с результатами во 2-й и 3-й группах, что положительно характеризует все использованные методы терапии.

#### Оценка вирусологического ответа при лечении вирусных гепатитов

Оценка вирусологических показателей проводилась с учетом первичного ответа (исчезновение РНК HCV и ДНК вируса гепатита В (HBV)), зафиксированные не менее 2 раз с интервалом не менее 2 недель и стойкого ответа (исчезновение РНК HCV и ДНК HBV, зафиксированное через 6 месяцев после окончания курса лечения). Результаты представлены на рис. 2.

Как видно из результатов, представленных на рис. 2, у всех групп больных HCV-инфекцией получены достоверные результаты, так, в 1-й группе первичный ответ наблюдался у 14 (53,8%), стойкий — у 6 (23,1%) больных во 2-й группе; первичный ответ — у 18 (56,3%) больных, стойкий — у 9 (28,1%) больных, у больных в 3-й группе первичный ответ был — у 21 (55,3%) больного, стойкий — у 12 (31,6%) больных.

В 1-й группе, несмотря на более низкие показатели первичного и стойкого вирусологического ответа в лечении HCV-инфекции, нежели в группах больных, получавших парентеральные интерфероны, результаты сопоставимы с результатами во 2-й и 3-й группах, что заставляет признать приоритетное право использования препарата Виферон® у больных с сопутствующей соматической патологией и при тяжелых побочных эффектах лечения HCV-инфекции.

#### Оценка внешнесекреторной функции печени у больных HCV-инфекцией

При оценке внешнесекреторной функции печени путем проведения ЭХДЗ учитывалось наличие билиарной недостаточности (БН) (уменьшение количества желчи и желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 час после введения раздражителя, меньше 1,2 ммоль/час [28]). Результаты представлены на рис. 3.

Из данных, представленных на рис. 3, видно, что у подавляющего большинства больных HCV-инфекцией присутствует синдром БН, при проведении противовирусной терапии отмечено достоверное купирование последнего, так, в 1-й группе до лечения БН присутствовала у 25 (96,2%), после — у 19 (73,1%) больных, во 2-й группе до лечения — 30 (93,8%), после — у 24 (75%) больных, в 3-й группе до лечения БН присутствовала — у 37 (97,4%) больных HCV-инфекцией, после — у 26 (68,4%).

Полученные результаты свидетельствуют о результативном использовании озонотерапии в комплексном лечении синдрома БН у больных HCV-инфекцией.

#### Выводы

1. Введение больным озонированного физиологического раствора при лечении HCV-инфекции способствует уменьшению проявлений побочных эффектов интерферонотерапии (лихорадки, астении, лейко- и тромбоцитопении), однако уровень побочных проявлений лечения остается достоверно повышенным по сравнению с группой получавших ректальные интерфероны (Виферон®).
2. Несмотря на более низкие показатели биохимического и вирусологического ответа, Виферон® является единственным альтернативным препаратом в лечении HCV-инфекции у лиц с сопутствующей соматической патологией и тяжелыми побочными проявлениями лечения парентеральными препаратами интерферонов. ■

#### Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей, М.: Геотар Медицина, 1999. 119 с.
2. Блохина Н. П. Новые стратегии интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С // Вирусные гепатиты. 1999. Т. 2, № 6. С. 11–18.
3. Ястребова О. Н. Гепатит С. Кольцово, 2003. 36 с.
4. Гепатит С у детей. Пособие для врачей. М., 2001. 28 с.
5. Шерлок Ш. Антивирусная терапия хронического гепатита С // Русский медицинский журнал. 1996. № 3 (12). С. 758–62.
6. Малиновская В. В. Особенности системы интерферона в онтогенезе. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996, С. 117–134.
7. Виферон. Руководство для врачей. М., 2005. 56 с.
8. Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., Черидниченко Т. В., Харламова Ф. С., Ковалев О. Б., Баранова Е. Б. Лечение рекомбинантными альфа-2 интерфероном детей с хроническими гепатитами В и С // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1996. № 3. С. 36.
9. Учайкин В. Ф., Чаплыгина Т. В., Конев В. А., Баранова Е. Б., Афанасьева А. А., Мешкова Е. Н., Паршина О. В., Мезенцева М. В., Гусева Т. С. Применение рекомбинантного альфа-2 интерферона в виде ректальных свечей у детей с хроническими гепатитами В и С // Педиатрия. 1998. № 1. С. 13–21.
10. Чистова Л. В., Шеляпина В. В., Строкова Т. В., Королькова Е. Л. «Виферон» в комплексном лечении хронических вирусных заболеваний печени у детей / Тезисы докладов 2-й Российской научно-практической конференции с международным участием, 14–16 октября 1997. С. 241.
11. Uchaikin V., Cherednichenko T., Malinovskaya V., Orlova T., Kovalev O.,

# КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

- Kharlamova F., Chaplygina G., Konev V., Voronina F., Delenian N.* Use of recombinant alpha-2 b-interferon in combination with antioxidants in the form of rectal suppositories (viferon) in children with chronic hepatitis B and C // *Acta Virol.* 2000 Apr; 44 (2): 79–83.
12. *Малиновская В. В., Макашова В. В., Деленян Н. В., Паршина О. В., Павлова Л. Е.* Применение Виферона у больных хроническим вирусным гепатитом С. В кн.: *Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии.* М., 1997. С. 57–58.
13. *Малиновская В. В.* Виферон — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // *Лечащий Врач.* 1998. № 1. С. 32–37.
14. *Горбаков В. В.* Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С // *Российские медицинские вести.* 1998. № 2. С. 46–53.
15. Вирусные гепатиты. Приказ Комитета здравоохранения г. Москвы «О совершенствовании медицинской помощи больным вирусными гепатитами». Стандарты медицинской помощи больным. М., 2000. 98 с.
16. *Царегородцева Т. М., Зотина М. М., Серова Т. И.* и др. Иммунодиагностика и интерферонотерапия хронических вирусных гепатитов // *Гастробюллетень.* 2001. № 2–3. С. 93.
17. *Pol S., Nalpas B., Bourliere M.* et al. Combination of ribavirin and interferon-alpha surpasses high doses of interferon-alpha alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C // *Hepatology.* 2000. Vol. 31. P. 1338–1344.
18. *Горбаков В. В.* Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С. Консенсус Европейской группы по изучению гепатита (Евроген) по критериям ремиссии // *Российские медицинские вести.* 1997. № 4. С. 28–30.
19. *Gane E. J., Lo S. K., Riordan S. M.* et al. A randomized study comparing ribavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation // *Hepatology.* 1998. V. 27. P. 1403–1407.
20. *Poynard T., Marcellin P., Lee P.* et al. Randomized trial of interferon alpha-2 b plus ribavirin for 48 weeks versus interferon alpha-2 b plus placebo for 48 weeks treatment of chronic with hepatitis C // *Lanset.* 1998. V. 352. P. 1426–1432.
21. *Wong J., Poynard T., Ling M.* et al. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alfa-2 b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C // *Am J Gastroenterol.* 2000. V. 95. P. 1523–1530.
22. *Змызгова А. В., Максимов В. А.* Клинические аспекты озонотерапии. М., 2003. 288 с.
23. *Катюхин В. Н., Рудницкая И. П., Рудницкий А. П.* Применение медицинского озона при комплексном лечении паренхиматозных заболеваний печени/Озон в биологии и медицине. Тезисы докл. 5-й Всерос. научно-практ. конф. Н. Новгород, 2003. С. 88.
24. *Алехина С. П., Щербатюк Т. Г.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород: Изд-во «Литера». 2003. 164 с.
25. *Максимов В. А., Чернышев А. Л., Карасев А. В., Пархоменко Н. А., Неронов В. А.* Озонотерапия в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипом 1 b/Тезисы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 18–22 апреля 2005 г., Москва. С. 95.
26. *Неронов В. А.* Нарушение желчеобразующей и желчевыделительной функции печени у больных вирусными гепатитами. Автореферат дис. ... кан. мед. наук. М., 2005. 23 с.
27. *Максимов В. А., Чернышев А. Л., Тарасов К. М.* Лабораторная диагностика при нарушениях функции печени и моторики билиарного тракта // *Медицинская газета.* 1997. № 27. С. 8–9.
28. Этапное хроматическое дуоденальное зондирование. Методические рекомендации № 30. Правительство Москвы Департамент здравоохранения. ЦНИИГ. 2004. 24 с.
29. *Соринсон С. Н.* Вирусные гепатиты. 2-е изд. СПб: Теза, 1998. 131 с.

**ФЕВРАЛЬ**  
**XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**  
**«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**  
**III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ**  
**IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР**  
 21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка-2014»  
 14–16 февраля 2014 года г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд  
[www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru)

**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ**  
 III Научно-практическая конференция  
 18–19 февраля, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)  
 Тел.: (495) 797-62-92  
 E-mail: [info@infomedfarmdialog.ru](mailto:info@infomedfarmdialog.ru) [www.infomedfarmdialog.ru](http://www.infomedfarmdialog.ru)

**МАРТ**  
**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ**  
 IV Научно-практическая конференция  
 12–13 марта, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)  
 Тел.: (495) 797-62-92  
 E-mail: [info@infomedfarmdialog.ru](mailto:info@infomedfarmdialog.ru) [www.infomedfarmdialog.ru](http://www.infomedfarmdialog.ru)

**XI КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ**  
**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»**  
 18–20 марта  
 Общество детских гастроэнтерологов России  
 Тел.: (495) 9369474  
 E-mail: [congresspg@gmail.com](mailto:congresspg@gmail.com)  
[www.gastroportal.ru](http://www.gastroportal.ru) [www.odgru.ru](http://www.odgru.ru)

**X ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС**  
**ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**  
 19–21 марта, Москва  
 Российское общество по гипертонии  
 ESH [www.gipertonik.ru](http://www.gipertonik.ru)

**XIX КОНГРЕСС «ГЕПАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ»**  
 24–26 марта, зал «ИнфоПространство»  
 (Москва, 1-й Зачатьевский пер., д.4)  
 Российское общество по изучению печени  
 EASL Endorsed Conference [www.rsls.ru](http://www.rsls.ru)

**VI ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС**  
**ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ**  
 24–26 марта  
 Место проведения: гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, Площадь Европы, 2)  
[www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ**  
 X Московский городской съезд эндокринологов  
 27–29 марта, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)  
 Тел.: (495) 797-62-92  
 E-mail: [info@infomedfarmdialog.ru](mailto:info@infomedfarmdialog.ru) [www.infomedfarmdialog.ru](http://www.infomedfarmdialog.ru)

**АПРЕЛЬ**  
**XI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС**  
**«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»**  
 7–11 апреля 2014 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](http://www.medlife.ru)

**МАЙ**  
**IX МЕЖДУНАРОДНАЯ ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ**  
**КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ**  
 16 мая, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
 (г. Москва, ул. Островитянова, д.1)  
[www.pirogovka.rsmu.ru](http://www.pirogovka.rsmu.ru)

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы можете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач» <http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

# Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке

**Т. Н. Ёлкина<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор

**Н. И. Пирожкова**, кандидат медицинских наук

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

**М. Г. Лиханова**, кандидат медицинских наук

**ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск**

**Резюме.** Результаты исследований показывают, что комплексная терапия острых респираторных заболеваний средней степени тяжести и ринофарингита с применением противовирусного и иммуномодулирующего препарата у детей в возрасте 3–6 лет приводит к сокращению основных клинических проявлений заболевания и безопасна для пациентов.

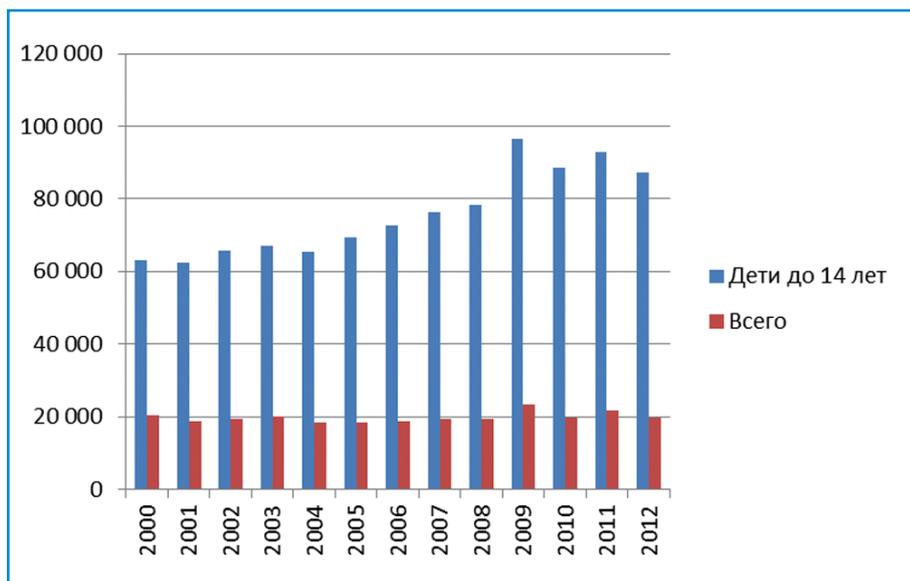
**Ключевые слова:** дети, острые респираторные заболевания, ринофарингит, лечение, клиническая эффективность, безопасность.

**Abstract.** Research results shows that using anti-viral and immunomodulatory medication in combined therapy of acute respiratory infections of moderate severity and nasopharyngitis for children aged 3–6 years reduces clinical manifestations of the disease and is safe for patients.

**Keywords:** children, acute respiratory infections, nasopharyngitis, treatment, clinical efficacy, safety.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) сохраняют ведущие позиции в структуре инфекционной патологии во всех возрастных группах и, вследствие широкой распространенности, представляют серьезную проблему здравоохранения [1–3]. В Российской Федерации, по данным государственной статистической отчетности, ежегодно регистрируется от 18 до 33 миллионов случаев респираторных заболеваний. Это самые частые инфекционные заболевания в детском возрасте, они являются причиной 90% обращений за амбулаторной педиатрической помощью в осенне-зимний период [4, 5]. При этом в последние годы установлено четкое повышение заболеваемости детей ОРЗ (рис. 1). По этой причине вполне закономерно то особое внимание, которое в нашей стране уделяется вопросам профилактики и лечения острых респираторных инфекций у этой категории пациентов [6].

Основными возбудителями ОРЗ являются различные респираторные вирусы, на долю которых приходится до 65–95% острых инфекций дыхательных путей. Причиной могут стать вирусы — гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синтициальный вирус (РСВ),



**Рис. 1. Заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей в РФ (на 100 000 населения)**

метапневмовирус, бокавирус, реовирусы, коронавирусы и другие. Это этиологически разнородная группа заболеваний, но они имеют сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические характеристики. Входными воротами для большинства возбудителей является слизистая оболочка верхних дыхательных путей, где и локализуется воспаление при

данном заболевании. Именно в ней чаще всего разворачивается первичный воспалительный ответ и формируются предпосылки для дальнейшего распространения патологического процесса [1, 3, 4].

Ведущая роль в противоинфекционной защите принадлежит системе интерферонов. Она является обязательным компонентом иммунного ответа на инфекцию и во многом

<sup>1</sup> Контактная информация: julliia@mail.ru

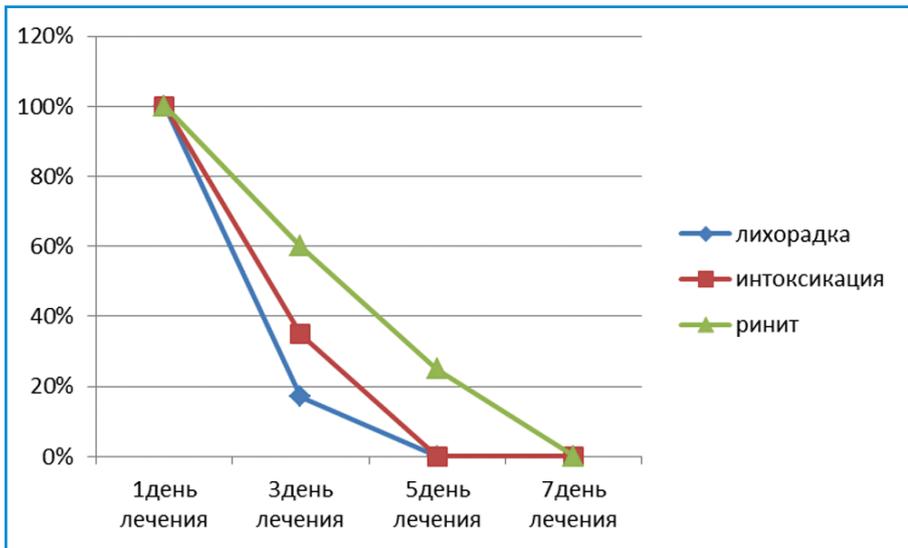


Рис. 2. Динамика клинических симптомов (лихорадка, интоксикация, ринит)

определяет характер течения заболевания и его исход. Выработка интерферонов (ИФН) начинается сразу после проникновения вируса в организм клетками, расположенными во входных воротах инфекции. Но даже если инфекция ограничится входными воротами, определенное количество клеток погибает, а именно те клетки, которые первыми вступили в контакт с вирусом. Образованный этими клетками ИФН не обеспечивает резистентность самих клеток — продуцентов, но, в то же время, окружающие клетки под его влиянием приобретают резистентность к вирусу уже через 15 минут после проникновения возбудителя. Конечный результат воздействия ИФН на вирус в воротах инфекции в значительной мере зависит от интерферогенной активности и чувствительности к нему возбудителя, типа инфицированных клеток, скорости репликации вируса, а также от его способности подавлять процессы синтеза ИФН в клетках [7]. В случаях массового заражения, при сниженной сопротивляемости организма, неблагоприятной экологической обстановке, стрессах развитие заболевания сопровождается подавлением системы ИФН, чем обеспечивается высокая эффективность трансляции вирусной РНК.

Дети младшего возраста в среднем болеют ОРЗ 6–8 раз в год, а 10–15% из них — не менее 12 раз в год, такая высокая восприимчивость к возбудителям ОРЗ обусловлена отсутствием иммунологической памяти от предыдущих контактов с патогенами. Из-за незрелости иммунитета не происходит адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы при повторном инфицировании, при этом выраженная недостаточность системы ИФН определяет тяжесть и продолжительность течения заболевания [8]. Изучение роли

иммунной системы как в защитных реакциях против возбудителей болезней, так и в поддержании патологического процесса создало предпосылки для использования иммунокоррекции в терапии инфекционных заболеваний.

Одной из главных проблем лечения острых респираторных инфекций у детей является поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребенка. К сожалению, выбор средств, применяемых в педиатрической практике, ограничен [3]. Это связано с тем, что их эффекты у детей изучены недостаточно и имеются возрастные ограничения. Поэтому рациональный подход к этиотропной терапии респираторных инфекций является особенно актуальным. Этиотропные препараты должны сочетать

в себе свойства ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной защиты с целью устранения инертности специфического противовирусного иммунитета у детей. В этом плане ИФН и индукторы ИФН являются наиболее перспективными. Образование эндогенного ИФН является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз рекомбинантных ИФН, который к тому же быстро выводится из организма и блокирует, по принципу отрицательной обратной связи, синтез аутологических ИФН. Индукторы ИФН, в отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных ИФН, не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН, сами большей частью низкоаллергенны. Они вызывают продукцию эндогенного ИФН в дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффектов и обладают не только антивирусным, но и иммунокорректирующим эффектом [9].

В 2011 г. нами был проведен анализ 100 амбулаторных карт пациентов дошкольного возраста (средний возраст 3,8 года) города Новосибирска с легким течением ОРЗ. Количество лекарственных средств, использованных на одного ребенка, в среднем составило 6,3 (от 3 до 11) наименований. Зарегистрировано использование противовирусных средств у 47% детей, в 16,9% случаев из них — в комбинации с индукторами ИФН и даже с ИФН. Индукторы ИФН назначались 35% пациентов, 30% детей получали ИФН [3]. Надо считать своевременным утверждение стандарта первичной медико-санитарной помощи детям с ОРЗ легкой степени тяжести в 2012 г., на основании которого пациентам с легким вариантом течения ОРЗ терапия ИФН не рекомендуется, противовирусные препараты могут применяться в 10% случаев.

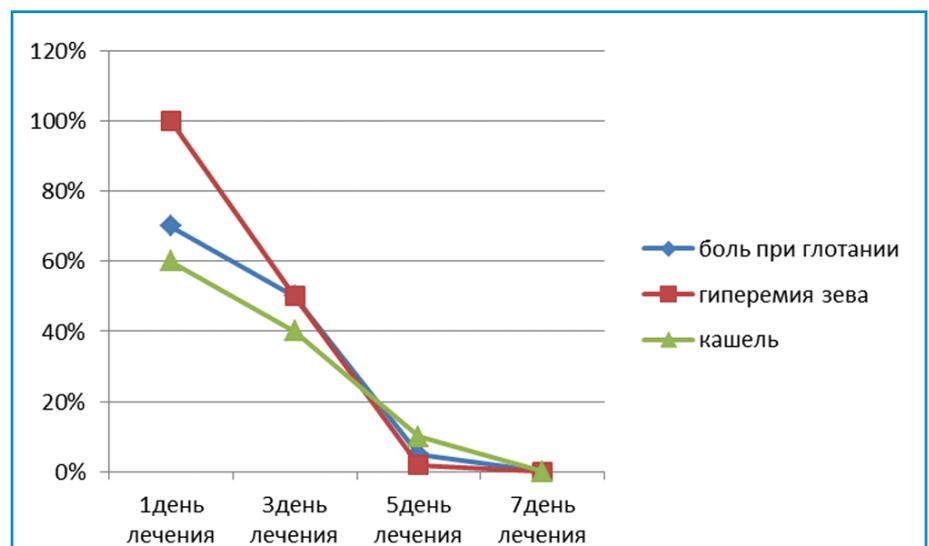


Рис. 3. Динамика клинических симптомов (фарингит, кашель)

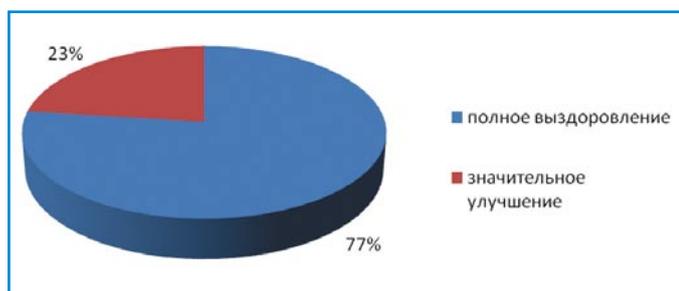


Рис. 4. Оценка родителями эффективности препарата Кагоцел®

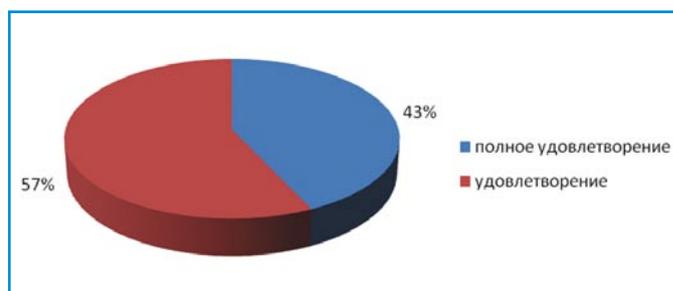


Рис. 5. Оценка родителями удовлетворенности результатами лечения препаратом Кагоцел®

Только индукторы ИФН могут применяться у 80% пациентов, так как они не только эффективно подавляют возбудителей широкого спектра, но и стимулируют иммунную защиту организма [10]. Таким образом, утверждение стандартов оказания медицинской помощи детям при ОРЗ позволяет правильно назначать терапию и проводить экспертизу оказания медицинской помощи.

Отечественный препарат Кагоцел® хорошо зарекомендовал себя в экспериментальных и клинических исследованиях у взрослых и детей при лечении и профилактике гриппа и других респираторных инфекций. Он представляет собой гетероцепный полимер на основе целлюлозы, из растительного сырья (хлопчатника), полученный путем химического синтеза. Кагоцел® индуцирует образование в организме человека позднего  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИФН, обладает не только антивирусным, но и иммунокорректирующим эффектом, что позволяет отнести его к новому поколению препаратов универсально широкого спектра действия. В кровотоке циркулирует ИФН I типа ( $\alpha$  и  $\beta$ ), обладающий высокой противовирусной активностью. ИФН продуцируется практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел® титр ИФН в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов. Интерфероновый ответ при применении препарата Кагоцел® характеризуется продолжительной (до 4–5 суток) циркуляцией ИФН в кровотоке, что отличает его от других индукторов ИФН (циклоферон — 24 часа, амиксин — 48 часов) и делает привлекательным для использования в целях профилактики и лечения ОРЗ. Прием препарата Кагоцел® эффективен до 4-го дня от появления первых симптомов заболевания, что позволяет успешно назначать препарат даже при запоздалом лечении острой респираторной инфекции. Препарат при назначении в терапевтических дозах не токсичен, не накапливается в организме [8, 11, 12].

Кагоцел® способен подавлять репродукцию вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в куль-

туре клеток, включая штаммы, резистентные к ацикловиру, фосфонуксусной кислоте и с двойной резистентностью. Выявление прямой антигерпетической активности, а также активности в отношении резистентных к антигерпетическим препаратам штаммов вируса простого герпеса расширяет перспективы клинического применения препарата Кагоцел®, в частности для комбинированной терапии [13] герпесвирусной инфекции.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности применения препарата Кагоцел® у детей дошкольного возраста в терапии респираторных инфекций на догоспитальном этапе.

### Материалы и методы исследования

Работа проводилась в МБУЗ ГП № 2 г. Новосибирска в феврале — апреле 2012 г.

Критерии включения пациентов в исследование:

- пациенты с ОРЗ, ринофарингитом, средней степени тяжести;
- первые 24–36 часов респираторной инфекции;
- возраст пациентов — от 3 до 6 лет.

Критерии исключения:

- дети до 3 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозогалактозная мальабсорбция;
- дети, страдающие хроническими почечными, эндокринными, гематологическими, иммунными, неврологическими, психиатрическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями/состояниями, которые, по мнению врача, могут повлиять на результаты исследования;
- дети, получавшие в течение четырех недель, предшествующих дню исследования, ИФН и индукторы ИФН.

В комплексной терапии острой респираторной инфекции в качестве этиотропного средства был рекомендован препарат Кагоцел® (изменения в инструкции № 3 от 15.11.2011 г., разрешающие прием с трех лет) по схеме: первые 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день, затем 2 дня по 1 таблетке 1 раз в день. Общий курс 4 дня.

На каждого пациента заполнялась специально разработанная анкета с регистрацией

динамики состояния ребенка и клинических симптомов респираторного заболевания, объема проводимой терапии в 1-й, 3-й, 5-й и 7-й дни заболевания.

Оценка эффективности лечения препаратом Кагоцел® осуществлялась врачами и родителями больных детей по интегральной шкале IMOS (Integrative Medicine Outcome Scale). Удовлетворенность результатами лечения с применением данного противовирусного препарата родители пациентов оценивали по интегральной шкале IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale).

Родители подписывали информированное согласие об участии ребенка в данном исследовании. Исследование одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 41 от 16.02.2012).

### Результаты исследования

В исследовании участвовали 30 детей (средний возраст 3,4 года) с острым ринофарингитом средней степени тяжести, среди них 50% мальчиков и 50% девочек. Детские дошкольные учреждения посещали 67% пациентов. Аллергологический анамнез был отягощен у каждого третьего ребенка (33%), атопический дерматит зафиксирован у 30% детей, сочетание кожных и назальных аллергических проявлений отмечалось у 3% дошкольников.

Анализ анамнестических данных о характере предыдущих респираторных инфекций показал, что в среднем частота ОРЗ составляла 5,4 раза в год, средняя продолжительность 7,5 дня, практически у всех (90%) в легкой форме. Предсезонная вакцинация против гриппа выполнена у 20% детей.

Повышение температуры тела зафиксировано в начале заболевания у всех обратившихся. 12 (40%) детей в первые 3 дня болезни получали антипиретики. К 3-му дню терапии подъемы температуры до 38 °С отмечались у 5 пациентов (17%). Оценка динамики интоксикационного синдрома включала наличие или отсутствие слабости, недомогания, снижения повседневной активности и аппетита ребенка. На 3-й день лечения умеренно выраженные симптомы сохраня-

# Лечение прибывает вовремя

**кагоцел®**  
противовирусное средство

НАПРАВЛЕНИЕ РЕЙСА	ПРИЛЕТ ПО РАСП.	СТАТУС
Профилактика	17:00	отменен
Головная боль	18:00	прибыл
Ринит	19:30	прибыл
Озноб	19:50	прибыл
Лихорадка	20:00	прибыл
Лечение	20:30	опаздывает



БРЭНД ГОДА/EFFIE 2012

Кагоцел® – современное противовирусное средство для лечения и профилактики простуды и гриппа у детей\* и взрослых.

- Начинать лечение препаратом Кагоцел® не поздно вплоть до 4-го дня от начала болезни
- Кагоцел® быстро улучшает самочувствие ребенка: снижает высокую температуру, устраняет озноб, ринит и кашель
- Кагоцел® хорошо переносится детьми, не вызывает развития побочных эффектов
- Кагоцел® способствует снижению заболеваемости ОРВИ и гриппом у часто болеющих детей
- По данным результатов клинических исследований Кагоцел® достоверно укорачивает сроки антибактериальной терапии при лечении осложнений ОРВИ и гриппа у детей

Кагоцел® эффективно защищает от возбудителей ОРВИ и гриппа как в момент профилактического приема препарата, так и в течение последующих 30 дней.

Кагоцел® стал дважды лауреатом самой авторитетной награды в сфере эффективных маркетинговых коммуникаций – **Бренд года/EFFIE** и дважды лауреатом престижной фармацевтической награды «Платиновая унция»

**\* У детей Кагоцел® применяется с 3 лет**

Подробную информацию Вы можете получить на сайте

[www.kagocel.ru](http://www.kagocel.ru)

**НИАРМЕДИК ПЛЮС**

125252, Москва,  
ул. Авиаконструктора Микояна, 12  
Тел./факс: +7 (495) 741 49 89

Препарат отпускается из аптек без рецепта.  
Рег. уд. № P N002027/01 от 19.11.2007 г.

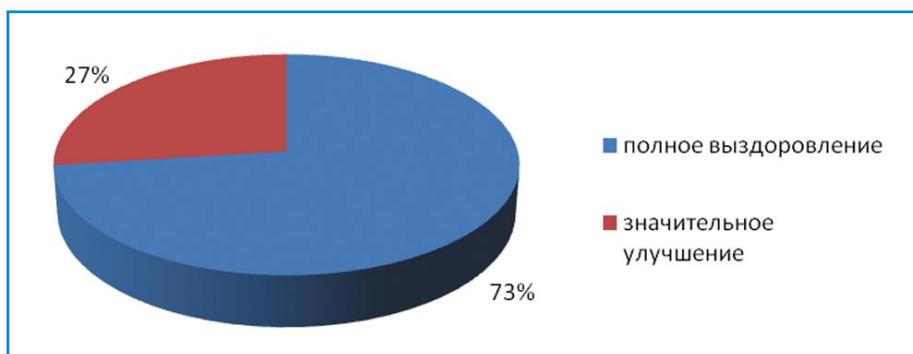


Рис. 6. Оценка врачом эффективности использования препарата Кагоцел®

лись у 37% обратившихся за медицинской помощью. На 5-е сутки ни у одного ребенка не было зарегистрировано лихорадки и интоксикационного синдрома.

Жалобы на умеренные и сильные выделения из носа при первичном осмотре предъявляли практически все больные. В динамике назальные симптомы на 3-й день сохранялись у 63%, к 5-му дню лечения только четвертая часть пациентов предъявляла характерные жалобы, а через неделю от начала лечения ринорея отсутствовала у всех (рис. 2).

Симптоматика фарингита в начале исследования также отмечалась у 100% заболевших. На 3-и сутки лечения жалобы на умеренные боли при глотании и гиперемия зева при объективном осмотре были у половины детей. К 5-му дню лечения вышеуказанные симптомы регрессировали у подавляющего числа пациентов.

На момент начала наблюдения умеренный и сильный кашель был у 57%. У остальных отсутствовал и/или был незначительный. Отчетливая положительная динамика отмечалась к 5-му дню лечения: всего у трех человек (10%) сохранялся умеренный продуктивный кашель.

Объем медикаментозной терапии соответствовал стандартам ведения больных ОРЗ на амбулаторно-поликлиническом этапе: этиотропное (Кагоцел®) и симптоматическое лечение. Необходимость в назначении системных антибиотиков возникла в 3 случаях (10%). Поводом для назначения послужили сохраняющаяся к 3-му дню лечения лихорадка до 38,5 °С и сильный малопродуктивный кашель. Согласно данным анамнеза, у 70% детей есть указание на применение системных антибиотиков при острой респираторной инфекции.

Через неделю от начала лечения полное исчезновение клинических симптомов констатировано у 74% больных, у остальных сохранялись незначительные проявления катарального синдрома в виде заложенности носа. Случаев отказа от применения данного лекарственного средства, а также нарушений режима терапии не зафиксировано. Подавляющее большинство родителей отме-

чали полное выздоровление (77%) или значительное улучшение в состоянии детей (23%), а также хорошую переносимость данного препарата и удовлетворение результатами лечения (рис. 4, 5). Положительные отзывы получены и со стороны врачей: 73% участковых педиатров оценили результаты терапии как полное выздоровление и треть (27%) — как значительное улучшение (рис. 6).

### Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что использование препарата Кагоцел® в терапии респираторных инфекций средней степени тяжести у детей 3–6 лет приводит к сокращению клинических проявлений заболевания до 5,5 дней.

Применение препарата Кагоцел® таблетки 12 мг у детей в возрасте 3–6 лет с ОРЗ является безопасным. Не зарегистрировано каких-либо побочных явлений, аллергических реакций и иных симптомов непереносимости.

Кагоцел® рекомендуется детям в возрасте от 3 до 6 лет для лечения респираторных инфекций средней степени тяжести на догоспитальном этапе по схеме: первые 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день, затем 2 дня по 1 таблетке 1 раз в день. Общий курс 4 дня (6 таблеток).

### Выводы

1. Препарат Кагоцел® — эффективное средство для лечения ОРЗ средней степени тяжести у детей в возрасте с 3 до 6 лет на догоспитальном этапе. Он оказывает выраженный терапевтический эффект, сокращая продолжительность основных клинических проявлений респираторной инфекции средней степени тяжести у большинства пациентов до 5,5 дня.
2. Препарат Кагоцел®, примененный для лечения ОРЗ у детей в возрасте 3–6 лет, не оказывал побочного отрицательного воздействия на организм больного. Препарат хорошо переносится, токсических и аллергических реакций не зарегистрировано.

3. Препарат Кагоцел® может быть рекомендован для использования в амбулаторной практике для лечения ОРЗ средней степени тяжести у детей с 3-летнего возраста. ■

### Литература

1. Геппе Н. А., Озерская И. В., Малявина У. С. Цилиарный эпителий при инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов // РМЖ. 2012, № 24, с. 1222–1228.
2. Елкина Т. Н., Кондюрина Е. Г., Грибанова О. А. с соавт. Симптоматическое лечение острых респираторных заболеваний на педиатрическом участке. Учебное пособие. Новосибирск, 2010. С. 72.
3. Кондюрина Е. Г., Елкина Т. Н., Грибанова О. А. с соавт. Этиотропная терапия респираторных инфекций на педиатрическом участке. Учебное пособие. Новосибирск, 2012. С. 88.
4. Самсыгина Г. А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей // Педиатрия. 2013, № 3, с. 38–42.
5. Смирнова Г. И. Часто болеющие дети — профилактика и реабилитация. М., 2012. С. 115.
6. Коровина Н. А., Заплатников Л. В. Принципы профилактики и лечения ОРВИ детей // РМЖ. 2009, № 1, с. 31–36.
7. Захарова И. Н. с соавт. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. 2009, т. 4, № 5, с. 38–45.
8. Харламова Ф. С. с соавт. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатрическая фармакология. 2012, т. 9, № 1, с. 81–88.
9. Кареткина Г. Н. Грипп и ОРВИ: рациональная профилактика и лечение // Поликлиника. 2011, № 7, с. 48–50.
10. Приказ МЗ РФ от 28 декабря 2012 г. № 1654 н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при острых назофарингите, ларингите, трахеите и острых инфекциях верхних дыхательных путей легкой степени тяжести». Зарегистрировано в Минюсте России 13 февраля 2013 г. № 27051.
11. Харламова Ф. С. с соавт. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Лечащий Врач. 2011, № 1, с. 13–20.
12. Харламова Ф. С. с соавт. Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2–6 лет // Детские инфекции. 2010, № 4, с. 1–7.
13. Галегов Г. А. с соавт. Действие препарата Кагоцел на репродукцию вируса герпеса // Вопросы вирусологии. 2002, т. 47, № 4, с. 42–44.

## Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Гинекологическая эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	18.02–03.03	1 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	25.02–08.04	1,5 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	03.03–28.04	2 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	25.02–08.04	1,5 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	09.01–05.03	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	10.03–05.05	2 мес
Пульмонология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра детских болезней лечебного факультета, Москва	Педиатры, терапевты, фтизиатры, врачи общей практики	05.03–30.06	4 мес
Гинекологическая эндокринология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Гинекологи	24.02–08.04	1 мес
Гастроэнтерология	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Терапевты, педиатры, врачи общей практики	11.02–07.06	5 мес
Избранные вопросы инфекционных болезней	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты	10.02–11.03	1 мес
Клиническая фармакология	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Педиатры, терапевты, врачи общей практики	03.02–16.05	3 мес
Неврология	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Неврологи	10.02–08.04	2 мес
Оториноларингология	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологи	06.02–06.03	2 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	19.02–03.04	2 мес
Современные возможности диагностики, лечения и мониторинга остеопороза	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	врачи лечебных специальностей	17.02–03.03	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФУВ, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты,	11.03–18.04	1 мес
Анестезиология и реаниматология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ, Москва	Врачи лечебных специальностей	24.02–20.06	4 мес
Диетология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра диетологии и нутрициологии ФУВ, Москва	Диетологи	24.02–04.04	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФУВ, Москва	Кардиологи	20.02–03.04	1,5 мес
Оториноларингология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра оториноларингологии ФУВ, Москва	Оториноларингологи	03.03–11.04	1 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины ФУВ, Москва	Педиатры	25.02–08.04	1,5 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	12.02–12.03	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	12.03–08.04	1 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.03–05.04	1 мес
Актуальные вопросы пульмонологии	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	28.02–21.04	2 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра педиатрии, Москва	Педиатра	27.02–10.04	1,5 мес

**А**

**Аллергология**

Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика (часть 1)/ Н. Г. Астафьева, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова, И. А. Перфилова, О. С. Наумова, Ж. М. Кенесариева, Л. К. Вачугова, М. С. Гапон. № 4. С. 10.

Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика (часть 2)/ Н. Г. Астафьева, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова, И. А. Перфилова, О. С. Наумова, Ж. М. Кенесариева, Л. К. Вачугова, М. С. Гапон. № 5. С. 58.

Антигистаминные препараты в терапии коморбидных больных/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, М. А. Фельдман. № 4. С. 71.

Гиперчувствительность к пищевым наполнителям лекарственных препаратов (часть 1)/ Д. Ш. Мачарадзе. № 8. С. 83.

Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления (часть 1)/ В. А. Ревякина. № 4. С. 13.

Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления (часть 2)/ В. А. Ревякина. № 8. С. 55.

Принципы лечения крапивницы и ангиотека/ П. В. Колхир. № 2. С. 88.

Эбастин обладает не только антигистаминным эффектом/ A. Campbell, F.-B. Michel, C. Bernald-Oury, L. Crampette, J. Bousquet. № 4. С. 22.

**Б**

**Бронхопульмонология**

Анализ летальных исходов при внебольничной пневмонии (часть 1)/ А. Л. Вёрткин, Ж. М. Оралбекова, А. С. Скотников. № 9. С. 15.

Выбор фиксированных комбинаций (ингаляционных кортикостероидов и бета-агонистов длительного действия) при хронической обструктивной болезни легких/ С. Н. Авдеев. № 5. С. 109.

Значение национальных руководств в выборе методов лечения бронхиальной астмы у детей/ Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова. № 2. С. 69.

Идиопатические интерстициальные пневмонии/ М. В. Вершинина. № 1. С. 70.

Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта (часть 1)/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, О. М. Губжокова. № 9. С. 20.

Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта (часть 2)/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, О. М. Губжокова. № 11. С. 85.

Оценка экономической эффективности терапии

острого и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей/ О. В. Жукова. № 1. С. 6.

Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Е. И. Саморукова, В. В. Ли, В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, Ю. В. Малиничева, М. В. Синкин. № 7. С. 103.

Рофлумиласт в лечении больного хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения с полиморбидной патологией/ С. И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте. № 5. С. 74.

**Г**

**Гастроэнтерология/ Гепатология**

Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева. № 4. С. 52.

Безопасность использования ингибиторов протонной помпы/ П. Л. Щербаков. № 7. С. 6.

Влияние наследственных факторов на формирование осложнений при хроническом панкреатите/ Л. В. Винокурова, И. С. Шулятьев, М. А. Агафонов, Е. А. Дубцова, В. Н. Дроздов, А. А. Деметьева. № 2. С. 52.

Возможности применения масляной кислоты и инулина в раннем восстановительном периоде после холецистэктомии/ Д. В. Копылова, П. И. Кошелев. № 2. С. 121.

Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей/ М. Л. Бабаян, А. И. Хавкин. № 1. С. 80.

Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного роста в кишечнике/ Е. А. Лялюкова, М. А. Ливзан. № 1. С. 61.

Значение висмута трикалия дицитрата в лечении эрозий верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных на этапе подготовки к операции в условиях искусственного кровообращения/ Е. А. Сорокина, Н. А. Морова, В. А. Фокин, В. В. Сафечук, В. А. Ахмедов, М. В. Мильченко, А. В. Малков. № 5. С. 92.

Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии/ Л. И. Буторова, Т. А. Плавник, Н. Г. Кадникова, С. Р. Рекель. № 3. С. 92.

Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан/ Е. С. Бодрягина, Д. И. Абдулганиева, А. Х. Одинцова. № 7. С. 21.

Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему/ С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый. № 7. С. 32.

Молекулярные механизмы воздействия

метаболических пребиотиков на выживание позитивной микрофлоры/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Ю. Волков, А. В. Лисица, Е. В. Гарасько. № 6. С. 79.

Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике/ Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова. № 2. С. 56.

Нерешенные проблемы и новые возможности в терапии хронического запора/ В. И. Симаненков, Е. А. Лутаенко. № 4. С. 46.

Омепразол или пантопрозол: острые моменты дискуссии/ С. Ю. Серебрява. № 2. С. 104.

Омепразол как средство безрецептурного отпуска для лечения изжоги/ М. В. Пчелинцев. № 5. С. 114.

Опыт применения адемтеонина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение/ Н. В. Бабанина. № 2. С. 62.

Патогенетически обоснованная терапия хронического панкреатита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением/ О. А. Бондаренко, Е. Ю. Плотникова. № 2. С. 45.

Патогенетические подходы к диагностике и терапии алкогольного гепатита/ С. Н. Мехтиев, Е. Н. Зиновьева, О. А. Мехтиева, В. В. Степаненко. № 2. С. 117.

Повышение эффективности терапии пациентов с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника короткоцепочечными жирными кислотами/ Е. А. Чихачева, П. В. Селиверстов, Н. П. Ерофеев, В. П. Добрица, В. Г. Радченко. № 1. С. 85.

Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения/ М. А. Ливзан, М. Ф. Осипенко, Е. А. Лялюкова. № 7. С. 27.

Применение антацидов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ Е. Ю. Еремина, С. И. Зверева. № 11. С. 63.

Проблема ишемической болезни органов пищеварения в детском возрасте/ С. В. Рычкова, В. П. Новикова. № 3. С. 55.

Проблемы диагностики и терапии запоров у пациентов пожилого и старческого возраста в многопрофильном стационаре/ А. Ю. Тынянова, М. С. Шаповалов, Ю. А. Кравчук. № 7. С. 10.

Состояние вегетативной нервной системы при циррозе печени вирусной этиологии/ Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова, М. В. Краснова, О. А. Краснов. № 2. С. 38.

Фармакоэкономическое обоснование применения теллапревира в комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом и компенсированным циррозом печени в условиях Российской Федерации/ Н. А. Якушечкина, Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, К. Р. Дудина, Н. Х. Сафиуллина, П. А. Белый, Е. А. Луговских. № 5. С. 97.

Ферментозаместительная терапия при хроническом

панкреатите, возможные механизмы ее эффективности/ Л. В. Винокурова, И. Е. Трубицына, Е. А. Дубцова, М. А. Агафонов, И. С. Шулятьев. № 7. С. 16.  
Химиотерапия резистентного диссеминированного рака желудка: литературный обзор возможностей лечения/ С. А. Тюлядин, М. Н. Нариманов, В. Т. Заркуа. № 9. С. 92.  
Эффективность нового альгинат-антацидного препарата в устранении постпрандиального рефлюкса/ О. Б. Янова, О. И. Березина, В. А. Ким. № 4. С. 74.

## Гинекология

Значение полиморфизма и экспрессии генов цитокинов в прогнозировании риска преждевременных родов/ В. Н. Кузьмин, Г. А. Мурриева. № 11. С. 26.  
Использование антисептических препаратов при инфекционной патологии в гинекологии/ И. М. Кириченко. № 3. С. 43.  
Лечение инфекций нижних мочевых путей у женщин, обусловленных женской гипоспадией/ Т. И. Деревянко, В. В. Рыжков, Э. В. Рыжкова, О. Н. Шабунина, С. И. Шульженко. № 3. С. 28.  
Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека/ А. М. Соловьев, Д. В. Логвинова. № 3. С. 37.  
Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии/ Ч. К. Мустафин. № 3. С. 97.  
Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий/ Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов. № 11. С. 10.  
Патогенетическая терапия мастопатий/ О. В. Чечулина. № 11. С. 30.  
Проблема потери беременности — диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы)/ А. М. Торчинов, М. М. Умаханова, Г. Л. Доронин, Г. Н. Джонбобоева, М. Г. Рон. № 9. С. 85.  
Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов/ В. Н. Кузьмин, Г. А. Мурриева. № 6. С. 60.  
Современные методы диагностики заболеваний молочных желез в практике акушера-гинеколога/ Ч. Н. Мустафин, О. В. Троханова. № 1. С. 56.  
Способ прогнозирования наступления беременности у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, в стандартном длинном протоколе/ Г. М. Савельева, П. А. Клименко, Е. Н. Карева, Л. М. Каппушева, М. П. Клименко, М. В. Сукновалова, Л. Х. Бехбудова. № 3. С. 46.  
Существует ли эффективная терапия гестоза?/ Т. В. Галина, Т. В. Златовратская, А. С. Гондаренко. № 4. С. 61.  
Фотосенсибилизированная фотомодификация крови — новый метод предгравидарной

подготовки при привычном невынашивании беременности, ассоциированном с герпесвирусной инфекцией/ А. З. Хашукова, О. А. Свитич, Э. А. Маркова, С. А. Хлынова, М. Р. Нариманова, М. В. Бурденко. № 11. С. 20.

## Д

### Дерматовенерология

Атопический дерматит и пищевая аллергия. Что общего?/ Д. Ш. Мачарадзе. № 5. С. 24.  
Инновационная программа лечебно-косметического ухода — от ретенционного до воспалительного акне/ Е. С. Снарская. № 10. С. 29.  
Исследование эффективности и безопасности применения тиролона в терапии рецидивирующего лабиального герпеса у взрослых/ И. В. Сарвилина. № 10. С. 85.  
Методы эфферентной хирургии крови и перспективы их применения в дерматологии (часть 2)/ Ю. Г. Халиулин, А. Г. Ольшанский, Я. М. Марголин. № 1. С. 66.  
Механизмы формирования псориатической бляшки и комбинированная бальнеофотохимиотерапия больных вульгарным псориазом/ М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест, Е. В. Гришаева, А. Ю. Шефер, О. Г. Римар. № 10. С. 16.  
Особенности течения буллезного пемфигоида у лиц пожилого возраста/ И. Б. Трофимова, М. М. Резникова, З. А. Фаттахетдинова, А. Ю. Путинцев, Е. В. Денисова, Д. Р. Мильдзихова. № 6. С. 63.  
Оценка эффективности комплексного лечения диффузной алопеции/ Е. Ю. Пащенко, О. Ю. Олисова, С. Б. Ткаченко. № 10. С. 91.  
Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы)/ Н. М. Назарова, В. Н. Прилепская, Л. А. Суламанидзе, Г. М. Мзарелуа, Н. В. Бестаева. № 11. С. 15.  
Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больных акне и постакне/ Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, А. И. Толстая, М. М. Кохан. № 10. С. 24.  
Патогенетические аспекты развития тяжелых форм красного плоского лишая и методы терапии/ Н. Н. Филимонкова, О. В. Летаева. № 10. С. 20.  
Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи/ Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Е. И. Юнусова, Г. И. Мавлютова. № 6. С. 54.  
Современные методы лечения псориаза: местная терапия согласно действующим руководствам/ Дж. Мерфи, К. Райх. № 5. С. 32.  
Современная топическая терапия больных псориазом с поражением волосистой части головы/ Н. Н. Филимонкова, Е. П. Топычканова. № 10. С. 12.  
Современное состояние проблемы ангиитов кожи/ Л. А. Юсупова. № 5. С. 38.

Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии/ Е. И. Юнусова. № 5. С. 46.  
Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции/ А. А. Федорович. № 11. С. 77.  
Эндотоксинемия в патогенезе псориаза/ З. Ш. Гараева. № 5. С. 43.  
Этиопатогенетические механизмы десквамативных поражений кожи и обоснование терапии/ И. В. Полеско. № 10. С. 6.

## З

### Здравоохранение

Экономические аспекты кадровых проблем в здравоохранении/ К. А. Егизарян, Л. Ж. Аттаева. № 4. С. 64.

## И

### Иммунология

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. № 4. С. 6.  
Иммунопатогенез атопического дерматита как основа для системной и топической терапии/ Н. В. Кунгуров, Ю. В. Кениксфест, М. М. Кохан, Н. К. Левчик, О. А. Белых, Е. И. Стукова. № 11. С. 56.  
Питание ребенка и иммунитет: в погоне за идеалом/ С. Г. Грибакин, О. А. Боковская, А. А. Давыдовская. № 8. С. 72.  
Применение мази Виферон® в комплексной реабилитации у детей с иммунокомпрометированными состояниями/ В. А. Калихман, Л. М. Резникова, Л. В. Зарицкая. № 6. С. 90.

### Инфекции и вакцинопрофилактика

Возможности лечения больных с ОРВИ в настоящее время/ В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Н. П. Власова. № 1. С. 52.  
Заболевания пародонта и общее здоровье: существует ли взаимосвязь?/ Ф. Ялчин. № 3. С. 77.  
Криптококкоз центральной нервной системы/ О. Е. Волкова, Ю. Я. Венгеров. № 10. С. 40.  
Коронавирусы человека (*Nidovirales, Coronaviridae*): возросший уровень эпидемической опасности/ М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, Д. К. Львов. № 10. С. 49.  
Лечение аденовирусной инфекции у детей с применением ингаляций/ Л. И. Васечкина, Т. К. Тюрина, Е. В. Лукина, М. А. Маяцкая. № 6. С. 7.  
Описторхоз в клинической практике врача-инфекциониста/ В. Г. Кузнецова, Е. И. Краснова,

Н. Г. Патурина. № 6. С. 74.  
 Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом/ Т. Е. Белокрыницкая, Д. А. Тарбаева, А. Ю. Трубицына, Н. Н. Чарторижская, К. Г. Шаповалов. № 3. С. 31.  
 Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии/ О. В. Калюжин. № 9. С. 78.  
 Пневмококковый менингит. Проблема высокой летальности/ Ю. Я. Венгеров, М. В. Нагибина, Е. П. Михалинова, С. Е. Раздобарина, Т. Н. Молотилова, Ю. Г. Пархоменко, Н. В. Мозгалева, Т. Ю. Смирнова, Т. С. Свистунова. № 5. С. 14.  
 Случаи эхинококкоза (альвеококкоза) в Красноярском крае/ Н. А. Масленникова, Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина, С. Н. Масленников, Д. Л. Ложкин. № 7. С. 99.  
 Современные возможности терапии хронических очагов бактериальной патологии глотки типичной и атипичной природы/ А. В. Гуров, О. А. Гусева, В. В. Руденко, Р. Я. Ордер, Р. А. Резаков. № 3. С. 62.  
 Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей/ Т. А. Чеботарева, Е. Н. Выжлова, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников. № 4. С. 92.  
 Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций/ О. В. Калюжин. № 10. С. 43.  
 Туберкулез у детей и подростков в России/ В. А. Аксенова, Т. А. Севостьянова. № 1. С. 35.  
 Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С/ К. Р. Дудина, К. А. Царук, С. А. Шутько, Н. О. Бокова, Н. Д. Ющук. № 10. С. 36.  
 Экоантибиотики: новая стратегия повышения эффективности антихеликобактерной терапии и профилактики антибиотикоассоциированной диареи/ Л. И. Буторова, Т. Э. Плавник. № 5. С. 66.

## Инфузионная терапия

Использовать или не использовать препараты гидроксизилкрахмала в современных программах инфузионной терапии?/ Е. Ю. Халикова. № 11. С. 68.

## К

### Кардиология

Анализ эффективности комплексной терапии больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением/ М. М. Романова, А. П. Бабкин. № 7. С. 108.  
 Антитромботическая эффективность отечественного растительного препарата в комплексной терапии нестабильной стенокардии/ Н. П. Гарганеева, О. Л. Барбараш, С. С. Алтарев, И. В. Воскобойникова, В. К. Колхир. № 2. С. 126.  
 Бета-адреноблокаторы — возможности оптимизации

терапии хронической сердечной недостаточности в амбулаторных условиях/ Е. С. Жубрина, Ф. Т. Агеев. № 3. С. 80.  
 Влияние кардиологических препаратов на течение остеопороза: миф или реальность?/ Д. В. Небиеридзе, И. Л. Федорченко, А. С. Сафарян, И. А. Скрипникова. № 6. С. 50.  
 Влияние комбинированного препарата (лизиноприл и гидрохлортиазид) на состояние сосудистого русла у женщин с эстрогенодефицитом и артериальной гипертензией в позднем фертильном периоде/ М. М. Хабибулина. № 7. С. 115.  
 Влияние терапии препаратом магния на жесткость артерий у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани/ А. А. Семенкин, О. В. Дрокина, Г. И. Нечаева, Н. В. Махрова. № 2. С. 98.  
 Возможности бисопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний/ О. Н. Корнеева. № 3. С. 107.  
 Возможности препаратов с метаболической направленностью при коррекции ишемических синдромов/ А. М. Шилов, Л. В. Князева. № 7. С. 59.  
 Возможности фармакологической коррекции дисфункции эндотелия симвастатином у пациентов с острым ишемическим инсультом/ А. Ю. Малыгин, А. Л. Хохлов. № 6. С. 69.  
 Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников. № 2. С. 109.  
 Коморбидность (часть 1)/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников. № 6. С. 66.  
 Коморбидность (часть 2)/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников. № 8. С. 78.  
 Мерцательная аритмия и сахарный диабет: терапия предупреждения/ А. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, Е. Н. Абдалкина, С. С. Кухаренко, О. А. Шацкая. № 5. С. 119.  
 Нейролептическая кардиомиопатия: клинико-морфологические критерии диагностики/ В. П. Волков. № 10. С. 77.  
 Нейропротекторная терапия в лечении синдрома вегетативных дисфункций у детей и подростков/ М. Ю. Галактионова, Н. В. Вороница, А. Л. Рахимова, О. И. Миронова. № 1. С. 92.  
 Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов/ А. В. Родионов. № 2. С. 25.  
 Особенности течения, лечения и прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у пациентов с железодефицитной анемией/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников. № 2. С. 19.  
 Применение статинов в практике терапевта/ М. В. Лебедева, О. В. Сусалева, Н. В. Мальцева, И. Л. Степанова. № 7. С. 71.  
 Профилактика тромбозомболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: международные и российские рекомендации и их реализация в реальной клинической

практике/ Е. В. Сердечная, Е. Л. Чумак. № 5. С. 80.  
 Пути повышения приверженности к лечению у больных артериальной гипертензией и дислипидемией/ Т. В. Ткаченко, С. Ф. Гюнтер. № 2. С. 32.  
 Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: значение лекарственной формы/ Н. М. Воробьева. № 7. С. 53.  
 Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны/ О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, Е. В. Зятенкова, Л. О. Палаткина, Н. П. Балахонова, В. Т. Ивашкин. № 3. С. 103.  
 Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл/ Г. А. Барышникова, И. И. Степанова, Н. В. Чупрова. № 2. С. 13.  
 Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества/ П. Н. Папапанов. № 7. С. 44.  
 Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина/ Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина. № 2. С. 7.  
 Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинальных и генерических препаратов периндоприла/ А. И. Малыгина, М. В. Журавлева, А. К. Стародубцев, О. А. Рогачева. № 2. С. 112.  
 «Спешите медленно». Диуретики длительного действия для продолжительной терапии амбулаторных больных/ Я. А. Орлова. № 7. С. 49.  
 Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшего возраста/ Е. А. Темникова. № 10. С. 81.

## Клиническая фармакология

Ибупрофен в практике врача-терапевта: возможности в купировании болевых синдромов/ Т. Е. Морозова, С. М. Рыкова. № 1. С. 75.  
 Комментарий к Приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»/ А. С. Скотников. № 2. С. 102.

## Л

### ЛОР-заболевания

Болезнь Меньера: клинико-диагностические критерии, лечебная тактика/ О. В. Зайцева. № 9. С. 10.  
 Возможности фитотерапии в лечении пациентов с риносинуситом и тонзиллофарингитом на фоне острой респираторной вирусной инфекции/ А. Ю. Овчинников, М. А. Панякина, А. М. Митюк, С. А. Коростелев. № 9. С. 102.  
 О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей/ Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов. № 1. С. 26.

Обзор эффективности применения препарата Мирамистин® при обострении хронического тонзиллита и острого фарингита/ И. М. Кириченко. № 6. С. 92.  
Тиннитус. Современное состояние проблемы/ О. В. Зайцева. № 9. С. 6.  
Эффективность и переносимость эбастина в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестивной терапией для облегчения симптомов простуды (ассоциированного ринита)/ M. Robert, M. Llorens, E. Garcia, X. Luria и Рабочая группа по простуде. № 9. С. 106.

## Н

### Нутрициология

Аминокислоты и микроэлементы в парентеральном питании у детей/ Ю. В. Ерпулёва. № 3. С. 51.  
Диета при мигрени и других видах головной боли у детей/ В. М. Студеникин, Л. А. Пак, С. Ш. Турсунхужаева, В. И. Шелковский. № 1. С. 30.  
Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста/ А. В. Малоч, Л. А. Анастасевич, Н. Н. Филатова. № 4. С. 37.  
Кальций и витамин D<sub>3</sub> — базисная фармакотерапия соматической полиморбидности/ А. В. Наумов, А. Л. Вёрткин. № 3. С. 72.  
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. Ляу, Х.-Д. Орцеховски. № 4. С. 85.  
Нарушения пищеварения у детей раннего возраста: возможности коррекции продуктами функционального питания/ Н. М. Богданова. № 6. С. 38.  
Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Т. Р. Гришина, А. В. Лисица. № 4. С. 42.  
Питание детей раннего возраста/ Н. Н. Таран, Т. А. Филатова. № 8. С. 87.  
Правильный выбор в пользу развития ребенка/ А. В. Суржик. № 6. С. 36.  
Роль молочнокислых бактерий в здоровье человека/ С. В. Николаева. № 2. С. 78.

## П

### Паллиативная медицина

Помощь уходящему/ № 11. С. 90.

### Педиатрия

Адаптация белкового компонента детских молочных смесей/ И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, Е. Ю. Демкина, Е. Б. Мачнева. № 1. С. 20.  
Актуальные и нерешенные проблемы

пробиотикотерапии/ Н. И. Урсова. № 8. С. 60.  
Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей/ М. К. Бехтерева, О. А. Волохова, А. В. Вахнина. № 8. С. 31.  
Артериальная гипертензия у детей с ожирением и метаболическим синдромом: современные подходы к профилактике и лечению/ Т. А. Бокова, Ю. В. Котова. № 6. С. 30.  
Возможности применения поливитаминных комплексов в нейроредиапии/ В. М. Студеникин. № 9. С. 60.  
Влияние жирового компонента смесей на развитие ребенка/ О. Н. Комарова. № 7. С. 76.  
Влияние наследственной тромбофилии на течение пурпуры Шенлейна-Геноха у детей/ Н. В. Ширинбекова, В. И. Ларионова, Г. А. Новик. № 4. С. 68.  
Гастродуоденальная патология при атопическом дерматите у детей/ Т. Г. Маланичева, С. Н. Денисова, М. Ю. Белицкая, А. М. Закирова. № 4. С. 66.  
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года/ С. В. Бельмер, В. Ф. Приворотский. № 8. С. 66.  
Грипп у детей — причины возникновения, течение и возможности лечения/ Е. И. Краснова, С. А. Лоскутова, Л. М. Панасенко. № 8. С. 48.  
Использование пеногасителей в педиатрической практике/ П. Л. Щербаков, Н. Д. Чернова, Б. А. Медведев. № 8. С. 36.  
Комплексный подход к лечению первичного моносимптомного ночного энуреза у детей/ О. В. Нестеренко, В. И. Горемыкин. № 9. С. 70.  
Лечение болевого синдрома грудного отдела позвоночника у детей и подростков с применением ботулотоксина под контролем оптической топографии и электронейромиографии/ Д. А. Красавина, З. И. Федотова, О. Р. Орлова. № 5. С. 54.  
Лихорадка в педиатрической практике/ Ю. Б. Белан, М. В. Старикович. № 10. С. 58.  
Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей/ О. В. Шамшева, В. П. Бойцов. № 8. С. 92.  
Орфанные заболевания в практике педиатра: мукополисахаридоз/ Т. А. Бокова, Е. В. Лукина, Н. В. Шестериков. № 9. С. 53.  
Особенности кашля у детей дошкольного возраста, посещающих детский сад и находящихся на дому, и его лечение/ М. В. Лебедева. № 8. С. 44.  
Особенности полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла/ Е. В. Анциферова, С. Ю. Никулина, Е. Ю. Емельянич, Л. Н. Анциферова, В. Н. Максимов, Е. П. Кириллова, А. А. Чернова, Н. В. Зайцев, А. Ю. Мишута. № 10. С. 55.  
Особенности терапии при паразитарных инвазиях у детей/ Л. И. Васечкина, Т. К. Тюрина, Л. П. Пелепец, А. В. Акинфиев. № 10. С. 62.  
Остеопороз у детей и подростков с эндокринной

патологией (часть 1)/ В. В. Смирнов, А. Г. Зубовская. № 6. С. 15.  
Остеопороз у детей и подростков с эндокринной патологией (часть 1)/ В. В. Смирнов, А. Г. Зубовская. № 8. С. 26.  
Паранеопластические синдромы у детей. Обзор литературы. Клинический пример паранеопластического опсоклонуса-миоклонуса/ М. Ю. Бобылова, Е. С. Ильина, Е. Ст. Ильина. № 9. С. 65.  
Пеленочный дерматит и травматизация кожи у детей/ Ю. А. Галлямова. № 9. С. 56.  
Постнатальная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста/ С. Н. Денисова, М. Ю. Белицкая, Т. Б. Сенцова, С. В. Богданова. № 7. С. 84.  
Принципы диетотерапии при пищевой аллергии у детей раннего возраста/ С. Н. Денисова, Т. Б. Сенцова, О. Ю. Моносова, М. Ю. Белицкая, С. Н. Вахрамеева. № 6. С. 84.  
Проблема ночного энуреза у детей: обзор литературы (2012–2013) (часть 1)/ В. М. Студеникин. № 5. С. 50.  
Проблема ночного энуреза у детей: обзор литературы (2012–2013) (часть 2)/ В. М. Студеникин. № 6. С. 26.  
Системы органов пищеварения и органов мочевого выделения: морфофункциональная и клиническая общность/ С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина. № 6. С. 20.  
Современный взгляд на диагностику и лечение глютенной энтеропатии у детей раннего возраста/ Т. М. Ошева, Н. С. Журавлева, О. В. Осипенко. № 1. С. 12.  
Современный взгляд на этиопатогенез метаболического синдрома у детей/ Т. А. Бокова. № 2. С. 74.  
Тактика лечения непродуктивного кашля у детей при заболеваниях респираторного тракта вирусной этиологии/ Е. П. Селькова, А. С. Лапицкая, Н. В. Гудова, Е. Ю. Радциг, Н. В. Ермилова. № 8. С. 99.  
Терапия острого обструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями/ С. В. Зайцева, С. Ю. Снитко, О. В. Зайцева, Э. Э. Локшина/ № 11. С. 50.  
Энтеровирусные инфекции у детей и риск развития сахарного диабета/ Т. А. Полилова, М. С. Савенкова, В. В. Смирнов, Е. Е. Петрайкина, И. Е. Колтунов, Л. Н. Каск, Н. В. Бузина. № 10. С. 67.  
Энтеросорбция в лечении детей, больных атопическим дерматитом, осложненным грибковой инфекцией/ Т. Г. Маланичева, Л. А. Хаертдинова. № 6. С. 87.  
Эпидемиология целиакии: факты и выводы/ С. В. Бельмер. № 1. С. 16.  
Эффективность и безопасность препаратов трехвалентного железа в лечении железодефицитной анемии/ В. М. Чернов, И. С. Тарасова. № 8. С. 40.

### Психоневрология

Выбор фармакологической терапии при спастическом мышечном гипертонусе/ А. А. Королев. № 2. С. 82.  
Диагностические и терапевтические подходы при боли в спине/ М. Л. Кукушкин. № 5. С. 11.

Клинико-психопатологические аспекты и терапия оргазмических дисфункций у мужчин/ М. И. Ягубов, И. Ю. Кан. № 9. С. 43.

Клиническое наблюдение сочетанных проявлений разных форм диабетической нейропатии: клинические проявления, подход к терапии нейропатической боли/ И. В. Друк, Е. А. Ряполова. № 6. С. 43.

Миофасциальные болевые синдромы, локализованные в области спины/ О. В. Воробьева. № 9. С. 28.

Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга/ О. А. Шавловская. № 9. С. 32.

Новые возможности терапии генерализованного тревожного расстройства/ Л. В. Ромасенко, Е. Б. Кадушина, И. М. Пархоменко. № 9. С. 116.

Подходы к лечению боли в спине/ Г. Р. Имамединова, Н. В. Чичасова. № 4. С. 27.

Поражения лицевого нерва в практике врача/ С. П. Маркин. № 9. С. 38.

Роль альфа-лиipoевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии/ С. А. Ананьева. № 11. С. 92.

Современные аспекты терапии инсомнии/ О. В. Котова, И. В. Рябокoнь. № 5. С. 6.

Тактика обследования и лечения сексуальных расстройств у мужчин/ Н. Д. Кибрик, Ю. П. Прокопенко. № 9. С. 50.

Терапия тикозных гиперкинезов с коморбидным синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у детей/ Г. М. Джанумова, А. В. Будкевич, Г. С. Пилина. № 9. С. 111.

Трансформация сонного веретена в эпилептиформную активность/ С. А. Гуляев, А. В. Овчинников, И. В. Архипенко, С. Е. Гуляева. № 2. С. 93.

Центральная невропатическая боль у пациентов с травмой спинного мозга/ П. Я. Бранд. № 5. С. 18.

Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии/ А. М. Овезов, М. А. Лобов, Е. Д. Надькина, П. С. Мятчин, М. В. Пантелеева, А. В. Князев. № 3. С. 66.

## Р

### Ревматология

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатная артропатия)/ С. М. Носков, С. Д. Дыбин, В. В. Цурко. № 4. С. 32.

Дифференциальная диагностика суставного синдрома при ювенильных артритах/ Е. С. Жолобова, С. Н. Чебышева, А. В. Мелешкина. № 6. С. 10.

«Золотой стандарт» в лечении ювенильного идиопатического артрита/ Ф. В. Рохлина, Г. А. Новик. № 4. С. 22.

Комплексное лечение тоннельных невропатий тазового пояса при патологии поясничного отдела позвоночника/ А. Н. Баринoв. № 7. С. 87.

Оценка курсовой терапии инфликсимабом на сывороточную концентрацию некоторых цитокиновых и гормональных биомаркеров у пациентов с ревматоидным артритом/ С. П. Оранский, Л. Н. Елисеева. № 4. С. 18.

Патогенетическое и клиническое значение тизанидина в терапии анкилозирующего спондилоартрита/ В. В. Бадокин. № 7. С. 94.

Переменяющаяся хромота: лечебная тактика практикующего врача/ Р. Е. Калинин, Н. Д. Мжаванадзе, Р. В. Деев. № 7. С. 65.

Применение диацереина при остеоартрозе суставов кистей/ Е. А. Леушина, О. В. Симонова. № 4. С. 78.

Роль образовательных программ в изменении знаний пациентов об остеопорозе и образа жизни (кальциевой диеты и физической активности)/ Л. П. Евстигнеева, О. М. Лесняк, Н. М. Кузнецова, Ю. А. Сафонова, С. В. Булгакова, М. Н. Кирпикова, М. В. Струнина, М. В. Телющенко, М. Р. Некрасова, О. Б. Несмеянова, А. А. Воробьева. № 5. С. 104.

Хондропротекторная терапия (инъекционная форма хондроитина сульфата) посттравматического остеоартроза коленных суставов/ Н. В. Капустина, Т. Д. Кобракова. № 7. С. 112.

Хронические заболевания суставов/ Н. В. Чичасова, Г. Р. Имамединова, Е. В. Иголкина, Е. Л. Насонов. № 5. С. 84.

## У

### Уронефрология

Достоинства и недостатки нефропротективной стратегии (обзор литературы)/ А. Ю. Николаев. № 8. С. 15.

Дистанционная литотрипсия у детей/ С. Н. Зоркин, А. В. Акопян. № 1. С. 48.

Комплексная терапия хронических и вялотекущих форм урогенитальных инфекций с использованием Мирамистина/ И. М. Кириченко. № 8. С. 22.

Липокалин-2 — ранний биомаркер острого повреждения почек/ М. А. Парван, А. Ю. Николаев, И. А. Вокуюев, В. В. Хоробрых. № 1. С. 45.

Медикаментозная терапия поражений почек, обусловленных нарушениями обмена пуринов/ С. К. Яровой, Р. Р. Максудов. № 8. С. 6.

Оксалатно-кальциевая кристаллурия — основа возникновения оксалатной нефропатии и уролитиаза/ Г. А. Новик, А. М. Ривкин. № 10. С. 73.

Применение фитотерапии после эндоскопического лечения и дистанционной ударно-волновой литотрипсии у пациентов с уролитиазом/ О. В. Теодорович, А. А. Медведев, М. Н. Шатохин. № 8. С. 96.

Принципы этапного лечения, диспансеризации и реабилитации детей с пиелонефритом/ В. М. Ганузин. № 8. С. 18.

Стероид- и циклофосфамид-резистентный нефротический синдром/ Н. В. Чеботарева, Л. С. Приходина, Е. М. Шилов. № 2. С. 65.

Уретрит у женщин под маской хронического цистита. Современный выбор терапии/ Е. В. Кульчавеня, А. А. Бреусов. № 8. С. 11.

Урогенитальный хламидиоз как фактор infertilityности у мужчин. Лечение хронического бактериального и хронического простатита, ассоциированного с хламидийной инфекцией/ В. Б. Стоянов, С. Ю. Фоминых, Т. Б. Семёнова. № 9. С. 74.

Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей/ С. Н. Зоркин, С. А. Борисова. № 1. С. 42.

## Э

### Эндокринология

Алиментарное ожирение и расстройства приема пищи: диагностика и лечение/ Т. И. Решетова, Т. Н. Жигалова. № 3. С. 100.

Отдаленные результаты лечения гонадотропинзависимого преждевременного полового развития аналогами люлиберина/ Е. Б. Башнина, Т. Е. Корытко. № 11. С. 40.

Патофизиологическая терапия женщин менопаузального возраста с метаболическим синдромом/ Е. В. Доскина. № 3. С. 87.

Подростки с гипоспадией: качество жизни/ Н. В. Болотова, О. Л. Коновалова, С. М. Шарков, О. В. Компаниец, Н. Ю. Райгородская. № 11. С. 43.

Преждевременное половое развитие: причины, диагностика, лечение/ В. В. Смирнов, А. А. Накула. № 11. С. 36.

Проблемные вопросы диагностики и лечения пролактином/ Ф. А. Насыбуллина, Г. Р. Вагапова. № 3. С. 23.

Результаты динамического наблюдения за пациентами с сахарным диабетом 1-го типа, находящимися на помповой инсулинотерапии/ Н. В. Болотова, О. В. Компаниец, Н. Ю. Филина, Н. В. Николаева, В. К. Поляков. № 7. С. 80.

Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе?/ С. С. Апетов, С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов. № 11. С. 46.

Статины — обязательный компонент терапии сахарного диабета 2-го типа/ Л. В. Кондратьева. № 3. С. 12.

Современные представления о влиянии сахарного диабета у детей на сердечно-сосудистую систему/ Т. А. Полилова, М. С. Савенкова, В. В. Смирнов. № 3. С. 19.

Терапия коморбидного больного сахарным диабетом: фокус на гипогликемию/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, А. Ю. Магомедова, О. В. Ястребова, С. С. Казарцева, М. П. Алиев, П. Д. Алиева. № 3. С. 7.



Основана в 1930 году

ВЕДЬ ОН ИЗ ХОРОШЕЙ КОМПАНИИ  
И ПОЭТОМУ..

ТЕПЕРЬ ВАМ  
НЕ СТОИТ ЖДАТЬ

ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ  
ТРАДИЦИОННЫХ НПВС

растительный  
РУМАЛАЙЯ



Производит 10 000 000 таблеток  
в день

ВЕДЬ ОН ИЗ ХОРОШЕЙ КОМПАНИИ  
И ПОЭТОМУ..

ТЕПЕРЬ ВАМ ПОЧТИ  
НЕ ВАЖНО

РИНОСИСУИТ  
ИЛИ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ

растительный  
СЕПТИЛИН  
ПЛЮС



На разработку одного препарата  
уходит до 12 лет

ВЕДЬ ОН ИЗ ХОРОШЕЙ КОМПАНИИ  
И ПОЭТОМУ..

ТЕПЕРЬ  
ЗДОРОВО

ЛЕЧИТСЯ ДАЖЕ ГЕМОРОЙ  
ВТОРОЙ СТАДИИ

растительный  
ПАЙЛЕКС  
ГЕМ



Экспорт в 75 стран мира

ВЕДЬ ОН ИЗ ХОРОШЕЙ КОМПАНИИ  
И ПОЭТОМУ..

ТАКОГО К НЕЙ  
ОТНОШЕНИЯ

НЕ ПЕРЕЖИВЕТ ДАЖЕ  
ПАТОГЕННАЯ МИКРОФЛОРА  
КИШЕЧНИКА

растительный  
ДИАРЕКС  
ХИМАЛАЙЯ



Производит 90 оригинальных  
лекарственных препаратов

#### Показания к применению

Диарекс-Хималайя: Диарея различного происхождения: пищевая, аллергическая, инфекционная (бактериальная, протозойная, вирусная). Синдром раздраженного кишечника; Дисбактериоз.

Румалайя таблетки: Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, остеоартроз.

Септилин Плюс: Риносинусит (острый, обострение хронического); Обострение хронического тонзиллофарингита.

Пайлекс гем: Геморрой 1-2- стадии; Проктит.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «Трансатлантик Интернейшнл»  
Россия, 119590, Москва, ул. Улофа Пальме, 1

Производитель: Хималайя Драг Ко, Макали, Бангалор, 562 123, Индия  
РУ: ЛП-001295, ЛП-001182, ЛП-000369, ЛП-000400  
Реклама.

[www.transatlantic.ru](http://www.transatlantic.ru)





ДОВЕРИЕ  
НАДЕЖНОСТЬ  
ЗАБОТА



ОнТайм®  
рабепразол

**ОнТайм**  
**МНН:** рабепразол, **Регистрационный номер:** ЛП-000831. **Показания к применению:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивная или язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); длительная поддерживающая терапия ГЭРБ; симптоматическое лечение ГЭРБ; синдром Золлингера-Эллисона; эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к рабепразолу натрия или замещенным бензимидазолам, а также к любому ингредиенту этого препарата; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** нарушение функций печени. **Беременность и лактация:** исследований по безопасности препарата ОнТайм на беременных женщинах не проводилось. Поэтому применение препарата во время беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли препарат ОнТайм с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем препарат ОнТайм обнаружен в молоке лактирующих крыс, поэтому препарат не следует назначать в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** внутрь. Если прием препарата проводится по показаниям, требующим приема препарата 1 раз в сутки, следует принимать таблетки утром до еды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не измельчая. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения: рекомендуется принимать по 20 мг 1 раз/сутки в течение 4-8 недель. Эрозивная или язвенная ГЭРБ: рекомендуется принимать по 1 таб. (20 мг) 1 раз/сутки на протяжении 4-8 недель. Длительная поддерживающая терапия ГЭРБ: рекомендуется принимать в дозе 10 или 20 мг 1 раз/сутки. Продолжительность лечения зависит от самочувствия пациента. Симптоматическое лечение ГЭРБ: пациентам без знофэгита рекомендуется принимать в дозе 10 мг 1 раз/сутки в течение 4 недель. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. Если симптомы заболевания не имеют постоянного характера, рекомендуется прием препарата ОнТайм по мере необходимости в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Синдром Золлингера-Эллисона: дозу подбирают индивидуально. Начальная доза составляет 60 мг/сутки, при необходимости суточную дозу можно увеличить до 120 мг/сутки и разделить на два приема: по 60 мг 2 раза/сутки. Максимальная разовая доза, как правило, составляет 100 мг. Лечение следует продолжать до достижения клинического эффекта. Эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами: рекомендуется проводить курс лечения длительностью 7 дней следующей комбинацией препаратов: препарат ОнТайм по 20 мг 2 раза/сутки + кларитромицин по 500 мг 2 раза/сутки и амоксициллин по 1 г 2 раза/сутки. Пациентам с нарушениями функций почек или печени коррективная доза препарата ОнТайм не требуется. **Побочное действие:** препарат ОнТайм обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, как правило, носят преходящий характер. Со стороны нервной системы: бессонница, головная боль, головокружение. Со стороны дыхательной системы: кашель, ринит, фарингит. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, повышенное газообразование, абдоминальные боли, запоры. Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: неспецифические боли в спине. Со стороны мочевыделительной системы: полиакиурия, задержка мочи. Прочие: астения. **Полная информация о побочном действии представлена в инструкции по применению.** **Передозировка:** возникающие побочные эффекты обычно мало выражены и не требуют дополнительной терапии. В случае случайной передозировки следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Специфического антидота нет. Препарат ОнТайм экстенсивно связывается с белками плазмы, поэтому практически не удаляется при диализе. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** препарат ОнТайм вызывает выраженное и длительное снижение выработки соляной кислоты, повышая pH содержимого желудка. Поэтому при одновременном применении с препаратами, абсорбция которых зависит от pH содержимого желудка, в том числе кетоконазол и интракон азол, необходимо корректировать их дозы с учетом того, что снижается концентрация этих препаратов в плазме крови. **Особые указания и предостережения:** Перед началом терапии препаратом ОнТайм необходимо исключить наличие злокачественного новообразования желудка, так как прием препарата может маскировать симптомы и отсрочить постановку правильного диагноза. Препарат ОнТайм не рекомендуется назначать детям, так как опыт его применения в педиатрической практике в настоящее время отсутствует. Рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени. **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами:** исходя из особенностей фармакодинамики и профиля побочных реакций рабепразола, маловероятно, что препарат ОнТайм оказывает влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Однако в случае появления сонливости и головокружения следует избегать этих видов деятельности. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.**  
ИМП от 02.08.2013

ООО «Эбботт Лэбораториз»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»  
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.abbott-russia.ru

 **Abbott**  
A Promise for Life

RU01T330073

Реклама