

Лечащий Врач

Medical Journal

16+

Медицинский научно-практический журнал № 2 2015

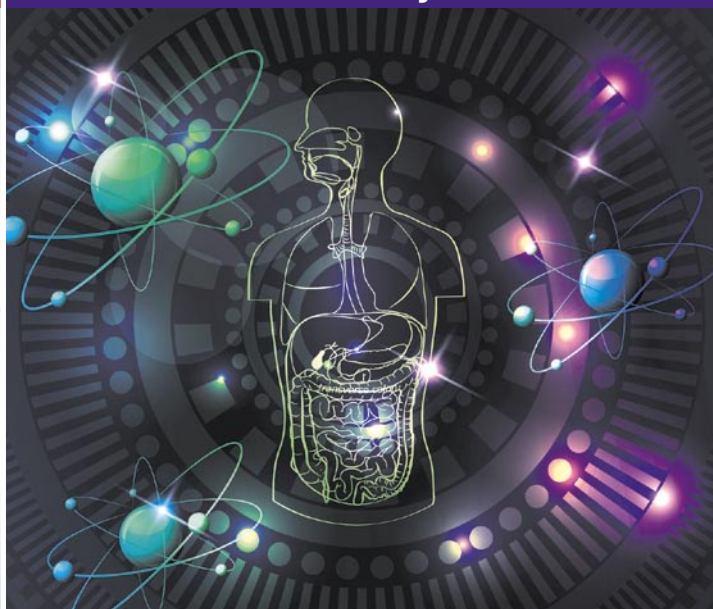
Симпозиум



КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

- Фиксированные комбинации антигипертензивных средств
- Ишемический инсульт
- Дисфункция эндотелия
- АГ у лиц молодого возраста
- Трансплантация сердца

Коллоквиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Профилактика острых респираторных инфекций
- Синдром после холецистэктомии
- Ингибиторы протонной помпы
- Уменьшение количества *Helicobacter pylori*
- Антациды и альгинаты
- Желчнокаменная болезнь
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Страничка педиатра

- Соматоформные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей
- Концепция пищевого программирования

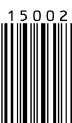
Актуальная тема

- Особенности клиники и лечения поражений кожи при ВИЧ-инфекции

Клинические исследования

- Оценка клинической эффективности современных высокоадаптированных смесей в питании детей, лишенных грудного молока
- Влияние нутритивной поддержки на метаболический статус больных ожирением

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479



ЦИСТИТ... ПОД КОНТРОЛЕМ!

Узнайте больше
на сайте
www.cistitanet.ru



- 9 активных растительных компонентов
- Противовоспалительное и спазмолитическое действие
- Уникальная форма выпуска — паста*

*grls.rosminzdrav.ru по состоянию на 16.09.2014 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Medical Journal Лечащий Врач

№2 февраль 2015

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Алина Иглина

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Россия, 127254, Москва, ул. Руставели,
д. 12а, стр. 2.

© 2015 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание подготовлено при участии

ЗАО «Журнал МИР ПК»

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,

Тел.: (495) 725-4780/81/82

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 12 раз в год.

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!

Перед вами номер, основными темами которого являются кардиология и гастроэнтерология. Учитывая высокую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране, вполне логично задать вопрос: а что является первопричиной развития этой патологии? Наверняка причину надо искать в детском возрасте, когда закладываются основные модели поведения ребенка, его питания, привычки. В этой связи большой читательский интерес вызовет статья профессора Сергея Викторовича Бельмера «Концепция пищевого программирования: общие положения и частные примеры». Очень интересное исследование, о котором пишет С.В. Бельмер, проведенное в Англии, показало, что смертность от ишемической болезни сердца у мужчин тем выше, чем ниже была масса тела у ребенка при рождении. В такой же обратной зависимости с массой тела при рождении находятся и развитие артериальной гипертензии и гиперлипидемии. А как влияют стрессы на детей? Какие особенности в их психосоматическом статусе будут проявляться в зависимости от типа семейного воспитания? Об этом читайте в статье профессора Марии Игоревны Дубровской и соавт. «Соматоформные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей». Надеюсь, что эта статья будет интересна не только педиатрам, но и врачам других специальностей. Ведь все мы — родители, и, прочитав эту статью, мы сможем лучше объяснить, хотя бы себе, особенности поведения наших детей.

Желаю вам познавательного чтения!

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Февраль 2015, № 2

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



Новости

News

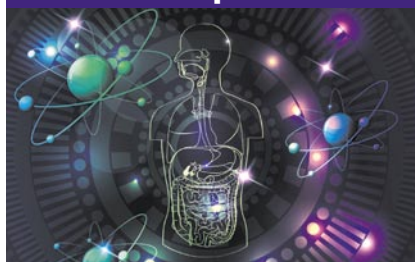
Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты	6
Achievements, developments, facts	6
Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств/ И. Ю. Юдина, Т. Е. Морозова	8
Clinical application of fixed combinations of anti-hypertension medications/ I. Yu. Yudina, T. E. Morozova	8
Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия/ Е. А. Широков	14
Primary prevention of ischemic stroke: anti-thrombotic therapy/ E. A. Shirokov	14
Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани/ А. И. Мартынов, В. А. Гудилин, О. В. Дрокина, И. Ю. Калинина, Г. И. Нечаева, Ю. С. Цикунова	18
Endothelium dysfunction in patients with connective tissue dysplasia/ A. I. Martynov, V. A. Gudilin, O. V. Drokina, I. Yu. Kalinina, G. I. Nechaeva, Yu. S. Tsikunova	18
Ранняя диагностика артериальной гипертензии у лиц молодого возраста/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, А. Н. Повстаная, А. А. Семенкин	22
Early diagnostics of arterial hypertension in young persons/ M. I. Shupina, G. I. Nechaeva, A. N. Povstyanaya, A. A. Semenko	22
Трансплантация сердца: взгляд терапевта/Ю. А. Ливандовский, О. В. Рыбина	30
Heart transplantation: a view of therapist/ Yu. A. Livandovskii, O. V. Rybina	30
Под стекло	34
Under the glass	34
Эффективность пробиотиков и пробиотических продуктов в профилактике острых респираторных инфекций у детей и взрослых/ С. В. Николаева, Д. В. Усенко	36
Efficiency of probiotics and probiotic products in prevention of acute respiratory infections in children and adults/ S. V. Nikolaeva, D. V. Usenko	36
Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога/ О. Н. Минускин	40
Post-cholecystectomy syndrome in therapeutic practice and practice of gastroenterologist/ O. N. Minushkin	40

Коллоквиум

Colloquium



Новый подход к повышению эффективности ингибиторов протонной помпы у больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ Д. С. Бордин.	47
New approach to enhancement of proton pump inhibitor efficiency in patients suffering from gastroesophageal reflux disease/ D. S. Bordin	47
Уменьшение количества <i>Helicobacter pylori</i> с помощью <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648/ А. Бусяхн, Д. Джордан, Х. Мелинг, К. Хольц, С. Ария, К. Ланг . . .	52
Decreasing of quantity of <i>Helicobacter pylori</i> using <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648/ A. Busjahn, D. Jordan, H. Mehling, K. Holtz, S. Aria, K. Lang.	52
Актуальность антацидов и альгинатов в лечении заболеваний органов пищеварения/ Е. Ю. Плотникова	58
Urgency of antacids and alginates in treatment of digestive apparatus diseases/ E. Yu. Plotnikova	58
Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии/ И. В. Сарвилина	64
The comparative clinical and economic analysis of the application of ursodeoxycholic acid drugs in patients with gallstone disease I stage/ I. V. Sarvilina	64
Анализ влияния антисекреторной терапии на качество жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте/ О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов	70
Analysis of the impact of antisecretory therapy on quality of life patients with gastroesophageal reflux disease in the age aspect/ O. A. Denisova, M. A. Livzan, A. P. Denisov.	70
Соматоформные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей/ М. И. Дубровская, О. А. Варакина	73
Gastrointestinal somatoform disorders in children/ M. I. Dubrovskaya, O. A. Varakina	73
Концепция пищевого программирования: общие положения и частные примеры/ С. В. Бельмер	78
Idea of food programming: general provisions and individual examples/ S. V. Belmer	78
Особенности клиники и лечения поражений кожи при ВИЧ-инфекции/ М. В. Нагибина, Н. Н. Мартынова, О. А. Преснякова, Е. Т. Вдовина, Б. М. Груздев	83
The clinical features and treatment of skin lesions in HIV infection/ M. V. Nagibina, N. N. Martynova, O. A. Presniakova, E. T. Vdovina, B. M. Gruzdev	83
Оценка клинической эффективности современных высокоадаптированных смесей в питании детей, лишенных грудного молока/ О. Н. Назаренко, Л. Н. Мачулина, Т. И. Ковалкина, Н. А. Алимпиева, В. В. Дайнович, О. С. Шелестовская	86
Clinical efficiency assessment of modern high-adapted milk mixtures in nutrition for children deprived of breast milk/ O. N. Nazarenko, L. N. Machulina, T. I. Kovalkina, N. A. Alimpieva, V. V. Daynovich, O. S. Shelestovskaya	86
Влияние нутритивной поддержки на метаболический статус больных ожирением/ С. А. Дербенева, А. Р. Богданов	90
Influence of nutritive support on the metabolic status of patients with obesity/ S. A. Derbeneva, A. R. Bogdanov	90
Последипломное образование	96
Postgraduate education.	96

Страничка педиатра
Pediatrician's page

Актуальная тема
Topical theme

Клинические исследования
Clinical trials

Alma mater

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 ФППО 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 ФППО 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 ФППОВ, 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 ФППО 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, академик РАЕ, 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. Недогода / 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)

Новогоднее предложение

До 28 февраля оформите годовую бумажную подписку и выберите свой подарок:

одну из специализированных книг

или купон со скидкой 20% на подписку



Специальное Новогоднее предложение!

Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 02 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____
Квитанция Кассир	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 02 (наименование платежа) _____ _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 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 _____

Росздравнадзор напоминает о необходимости выявления проблем безопасности лекарственных препаратов

Обеспечение безопасного применения лекарственных средств является одним из глобальных приоритетов современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения нежелательные реакции лекарственных препаратов входят в десятку ведущих причин смертности во многих странах мира.

С 2010 г. в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 20.08.2010 № 650 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», Росздравнадзор осуществляет государственную функцию по проведению мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации.

Основными направлениями развития государственной системы фармаконадзора в России являются повышение показателей выявления проблем безопасности лекарственных препаратов, совершенствование инструментов анализа данных о нежелательных лекарственных реакциях, развитие механизмов предупреждения осложнений фармакотерапии.

Сегодня специалисты здравоохранения сообщают далеко не обо всех осложнениях при применении лекарственных препаратов, с которыми они сталкиваются в своей работе.

Учитывая поступающие вопросы специалистов здравоохранения и руководителей медицинских организаций, Росздравнадзор направляет разъяснения по ключевым аспектам исполнения медицинскими организациями законодательных требований к мониторингу безопасности лекарственных препаратов.

Согласно Федеральному закону от 12.04.2014 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64) субъекты обращения лекарственных средств обязаны информировать Росздравнадзор обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.

Определения «побочное действие» и «серьезная нежелательная реакция» приведены в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

В соответствии со ст. 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» за несообщение или сокрытие сведений, подлежащих направлению в Росздравнадзор, в ходе проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов, лица, которым данные сведения стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 757 н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» информация о серьезных или непредвиденных нежелательных реакциях (реакциях, не описанных в утвержденной инструкции по применению) подлежит представлению в Росздравнадзор в срок не позднее 15 календарных дней со дня, когда данные сведения стали известны отправителю.

Извещения рекомендуется направлять как можно раньше с момента выявления минимума информации о нежелательной реакции (идентифицируемый пациент, медицинский симптом реакции, идентифицируемый лекарственный препарат (по торговому названию или производителю)). Сведения об исходе нежелательной реакции, данные инструментальных

и лабораторных исследований и другие данные могут быть представлены в виде дополнительных извещений.

Информационным письмом Росздравнадзора от 11.04.2012 № 04 И-266/12 сведения о летальных нежелательных реакциях рекомендовано представлять в течение 24 часов с момента их развития.

Наряду с этим целесообразно оперативно (в течение 15 календарных дней со дня выявления) уведомлять Росздравнадзор о выявлении следующих фактов и обстоятельств при применении лекарственных препаратов, связанных с угрозой жизни и вреда:

- а) выявление сведений о тяжести, характере или частоте побочного действия, серьезной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами или сведений о непредвиденной нежелательной реакции, которые не соответствуют данным утвержденной инструкции по применению лекарственного препарата;
- б) выявление риска угрозы жизни и здоровью матери и (или) плода при применении лекарственного препарата в период беременности и лактации;
- в) выявление резистентности возбудителя инфекционных заболеваний при применении антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов;
- г) выявление случаев передачи инфекционных заболеваний через лекарственный препарат;
- е) выявление информации об отсутствии клинического эффекта жизненно важных лекарственных препаратов, вакцин и препаратов, применяемых в целях контрацепции, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания;
- ж) выявление ошибок применения лекарственного препарата специалистами здравоохранения и (или) пациентами вследствие неправильной интерпретации сведений его инструкции по применению;
- з) выявление случаев злоупотребления препаратом, случаев умышленной передозировки препарата или использования препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и (или) здоровью человека и животных;
- и) выявление особенностей взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, имеющих определенную или вероятную причинно-следственную связь с применением препарата, не описанного в инструкции по применению препарата и представляющего угрозу для жизни и здоровья человека либо делающего невозможным применение данного лекарственного препарата с другим лекарственным препаратом (фармацевтическая несовместимость);
- к) при поступлении информации о побочном действии, серьезной нежелательной реакции, непредвиденной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, вызванных применением фальсифицированных, контрафактных лекарственных препаратов или лекарственных препаратов, качество которых не соответствует установленным требованиям.

Предпочтительным форматом направления данной информации о нежелательных реакциях лекарственных препаратов является «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», которое доступно для загрузки с интернет-сайта Росздравнадзора (http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezопасnosti_ls/map).

Азиатско-Тихоокеанский регион продолжает оставаться центром международных инвестиций, инноваций и развития в сфере здравоохранения

Объем рынка здравоохранения в странах Юго-Восточной Азии достигнет 150 млрд долл. к 2017 г. Согласно прогнозам, динамичный рост сегмента здравоохранения в Азиатско-Тихоокеанском регионе сохранится, что приведет к увеличению количества новых объектов/продуктов

и объема инвестиций. Факторами ускоренного роста являются инновации и возможности, предлагаемые странами данного региона.

Предоставление услуг здравоохранения, как первичных медико-санитарных, так и оказываемых в стационаре, будет оставаться основной областью развития.

«Переполненные государственные больницы, урбанизация, болезни и изменение образа жизни, расширение покрытия индивидуальной медицинской страховки и осознание важности здравоохранения — все это обусловит рост рынка частных клиник в Сингапуре на 13% в период с 2015 по 2020 гг.», — говорит Рену Буллер (Renu Bhuller), старший вице-президент по рынкам здравоохранения, Frost & Sullivan в Азиатско-Тихоокеанском регионе.

Ожидается, что объем рынка частных услуг первичной медицинской помощи в Сингапуре превысит 3 млрд долл. США к 2020 г. и обеспечит новые бизнес-возможности по всей цепочке создания добавленной стоимости в индустрии здравоохранения.

Ниже перечислены другие основные тенденции, которые будут определять развитие здравоохранения в 2015 г.

Гармонизация регулятивных требований

Потенциальная синергия между некоторыми сегментами, такими как медицинское оборудование и расходные материалы, в регионе АСЕАН обусловит рост объема инвестиций в производство и увеличение потока продукции и услуг. В странах Юго-Восточной Азии начнется оценка медицинских технологий, которая окажет влияние на стоимость и доступность новой продукции медицинского назначения.

Ужесточение государственного регулирования

По мере того как рынок будет становиться более открытым, а регистрация коммерческой продукции — более легкой, ожидается ужесточение политик и нормативных требований, призванных защитить покупателей медицинских товаров. Будут установлены более строгие требования для врачей в плане обучения и ответственности за назначение лекарств.

Стратегии микросегментации

В условиях продолжающейся урбанизации возникает проблема повышенной нагрузки на государственные больницы в городах. Рост среднего класса с различными потребностями в отношении услуг здравоохранения и их доступности приведет к созданию многоуровневых предложений в рамках одной группы учреждений с целью адаптации к различным сегментам целевой аудитории и обеспечения разных уровней доступности.

Эволюция аптечных организаций

Одним из самых заметных изменений в здравоохранении в Азии станет эволюция аптечных организаций как каналов для диагностики, обеспечения соответствия нормативным требованиям и лечения. Сюда относятся соблюдение требований в сфере ухода за больными, профилактика заболеваний и отпуск лекарств без рецепта.

Телекоммуникационные компании запускают платформы медицинского обслуживания на дому

Возможность взаимодействия с больными на расстоянии будет ключевым драйвером для производителей и поставщиков продукции медицинского назначения. Проникновение передовых технологий в сферу здравоохранения станет важнейшим вектором преобразования отрасли, будь то медицинское обслуживание на дому, дистанционное наблюдение за больными или использование ими носимых устройств. Это уже произошло в США и Южной Корее и ожидается в таких странах, как Сингапур, Малайзия и Индонезия.

Увеличение количества слияний и поглощений

В 2015 г. ожидается рост числа слияний и поглощений в индустрии здравоохранения, а также увеличение стоимости таких сделок по сравнению с 2014 г. В Азиатском регионе ожидается ряд крупных слияний и поглощений, в результате чего некоторые компании сферы здравоохранения могут превратиться в крупные бренды — и не только в масштабах Азии, но и на международной арене.

ВНИМАНИЕ! ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ОРВИ ПО МАКСИМУМУ!

NEW!



! НОВАЯ ФОРМА ВЫПУСКА
! ДВОЙНАЯ СИЛА В ОДНОЙ КАПСУЛЕ*
! ДЛЯ ЛУЧШЕЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ
ЛЕЧЕНИЮ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТОВ

* 1 капсула Арбидол Максимум содержит 200 мг умифеновира, что в 2 раза больше, чем содержание умифеновира в капсуле Арбидола 100мг

otc pharm
ОТИСИФАРМ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

реклама
www.arbidol.ru

Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств

И. Ю. Юдина

Т. Е. Морозова¹, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Использование в клинической практике фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств упрощает схему лечения больных артериальной гипертензией и способствует улучшению приверженности к лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, бисопролол, амлодипин, фиксированная комбинация.

Abstract. Use of fixed combinations of anti-hypertension medications in clinical practice simplifies the treatment scheme for the patients with arterial hypertension and contributes to the commitment to the treatment.

Keywords: arterial hypertension, treatment, bisoprolol, amlodemin, fixed combination.

В настоящее время вопросы рациональной фармакотерапии, оптимального выбора лекарственных средств при различных заболеваниях имеют особую актуальность, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), которые остаются лидирующей причиной смертности во всем мире. Число людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) по данным современных зарубежных источников превышает 100 млн. Ежегодно от ССЗ умирает 16,7 млн человек во всем мире, причем почти в 50% случаев причиной смерти является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и почти в 30% случаев — мозговой инсульт (МИ) [1]. Среди ССЗ наиболее распространенным является артериальная гипертензия (АГ). Именно с ней чаще всего приходится сталкиваться практическим врачам, и именно она является серьезным прогностическим фактором риска (ФР) развития инфаркта миокарда (ИМ), МИ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), общей и сердечно-сосудистой смертности [2].

В связи с этим вопросы рациональной фармакотерапии и оптимального выбора лекарственных средств при ССЗ приобретают особую актуальность. На основе доказательной медицины активно разрабатываются алгоритмы лечения различных ССЗ. Они находят отражение в международных и национальных клинических рекомендациях. Использование клинических рекомендаций в практической работе врача, несомненно, способствует улучшению результатов лечения и прогноза при ССЗ [3, 4].

Вместе с тем частоту назначения оптимальной терапии представляет собой непростую задачу, особенно в условиях расширения фармацевтического рынка и появления большого количества все новых и новых лекарственных средств (ЛС), а также в связи с ростом распространенности коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого пристального внимания к контролю эффективности и безопасности лекарственных средств. Как показывает практика, степень соответствия проводимой фармакотерапии принятым рекомендациям в реаль-

ной клинической практике остается достаточно низкой как в нашей стране, так и за рубежом [5, 6].

В 2013 г. вышли новые рекомендации Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) по лечению АГ [7], а также Российские рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» [8], которые являются основой для выбора рациональной фармакотерапии АГ врачами всех специальностей. Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуется:

- снижение артериального давления (АД) до целевого уровня;
- коррекция всех модифицируемых ФР (курение, дислипидемии, гипергликемия, ожирение);
- предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней;
- лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ИБС, сахарного диабета и др.).

Выбор фармакотерапии

В настоящее время для лечения больных АГ рекомендуются пять классов антигипертензивных ЛС с доказанным влиянием на степень сердечно-сосудистого риска и не имеющих существенных различий по выраженности антигипертензивного эффекта:

- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- бета-адреноблокаторы (БАБ);
- антагонисты кальция (АК);
- тиазидные диуретики.

Каждый класс имеет свои особенности применения, преимущества и ограничения, связанные с возможностью развития нежелательных реакций.

Большой арсенал имеющихся лекарственных средств делает чрезвычайно важной и одновременно сложной задачу выбора конкретных препаратов, а дифференцированный выбор лекарственных средств остается актуальной проблемой для практикующих врачей в настоящее время. Особенно это касается боль-

¹ Контактная информация: temorozova@gmail.com

ных, имеющих дополнительные факторы риска и сопутствующие заболевания, которые, с одной стороны, ухудшают прогноз при АГ, с другой, ограничивают применение ряда антигипертензивных лекарственных средств. Фармакотерапевтические подходы к лечению больных АГ с сопутствующими ФР и ассоциированными заболеваниями предполагают комплексный подход, позволяющий воздействовать не на каждое заболевание в отдельности, а на больного в целом.

Безусловно, каждый пациент требует серьезного осмысления, анализа особенностей его клинической ситуации, и с учетом этого следует выбирать тот или иной класс препаратов. Большую помощь практическому врачу на этом этапе могут оказать рекомендации, обобщающие доказательную базу по всем классам антигипертензивных ЛС. Некоторые препараты целесообразно считать предпочтительными для конкретных ситуаций, так как они использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях или продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах поражения органов-мишеней.

Приверженность к лечению

Обсуждая проблему рациональной фармакотерапии АГ, нельзя не остановиться на очень важном ее аспекте — низкой эффективности лечения АГ и недостижении целевых значений артериального давления (АД). Это объясняется различными факторами, не последнее место среди которых занимает низкая приверженность больных АГ лечению. Об этом свидетельствуют результаты клинико-эпидемиологических исследований, проводимых как за рубежом, так и в нашей стране. Так, по данным разных исследователей до 50% больных АГ самостоятельно прекращают лечение, назначенное врачом [9, 10]. О низкой приверженности к лечению свидетельствуют и результаты Российского многоцентрового исследования РЕЛИФ (Регулярное Лечение И профилактика), проведенного в Центральном и Северо-Западном федеральных округах, которое показало, что 58,2% больных АГ принимают препараты только при повышении АД. Из них 63,6% принимают ЛС не каждый день, 39,7% прекращают лечение после нормализации АД, 32,9% пропускают прием по забывчивости, и только 3,3% не допускают пропусков приема лекарств [11].

Основные понятия приверженности к лечению

Под приверженностью к лечению понимают соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни. Приверженность к лечению предполагает такие понятия, как удержание на терапии (упорство) и комплаентность.

Удержание на терапии определяется длительностью периода получения медикаментозной терапии и оценивается количеством дней, в течение которых пациент получал терапию, или процентом больных, продолжающих лечение на протяжении определенного периода.

Комплаентность — показатель приверженности к медикаментозной терапии (соблюдение дозы, кратности и режима приема). COMPLAINTность оценивается индексом использования препарата, представляющим собой частное от деления количества дней приема полной дозы препарата (или его количества, выданного больному) на длительность (в днях) всего периода исследования (наблюдения). Идеальной целью представляется достижение стопроцентной приверженности, однако при любом хроническом заболевании получение подобного результата затруднительно. Если индекс использования препарата достигает 80% и более, COMPLAINTность считается приемлемой.

Для того чтобы повысить информативность опроса больных в отношении приверженности к лечению, создаются спе-

циализированные вопросники и шкалы оценки приверженности. Они, как правило, включают в себя не только вопросы, имеющие непосредственное отношение к соблюдению рекомендаций по приему препаратов и немедикаментозных методов лечения, но и вопросы общепсихологического характера, касающиеся готовности больного к взаимодействию, ответственности, следованию советам и т. д. Некоторые из таких шкал сегодня уже валидизированы и рекомендованы к широкому применению.

Самый простой тест оценки COMPLAINTности — тест Мориски—Грина, состоящий из четырех вопросов:

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?

COMPLAINTными считают больных, набравших 4 балла, неCOMPLAINTными — менее 3 [12]. Использование этого простого и доступного метода поможет практическому врачу обратить внимание на тех пациентов, которым необходимо уделить дополнительное внимание с целью повысить их COMPLAINTность.

Каковы же пути повышения приверженности больных к лечению?

На сегодня нет единой эффективной стратегии повышения COMPLAINTности, однако, говоря о воздействии на приверженность к лечению, следует иметь в виду два основных аспекта.

Первый, касающийся собственно следования больным рекомендациям врача, в первую очередь зависит от мотивации к лечению. В данном аспекте основные усилия должны быть направлены на создание этой мотивации, что, прежде всего, требует установления контакта с пациентом и его обучения. Ряд авторов и групп экспертов на основании больших аналитических обзоров литературы делают акцент на принципиальном изменении самого подхода к участию пациента в лечебном процессе и более активном привлечении к принятию медицинского решения. По их мнению, без активного участия и желания пациента лечиться трудно добиться решения краткосрочных и среднесрочных, а тем более долгосрочных задач.

Доказано также, что пациенты не стремятся выполнять рекомендации врача, если они не информированы о своем заболевании и его осложнениях. Поэтому в данном аспекте основные усилия должны быть направлены на создание устойчивых и качественных отношений врач—пациент, на предоставление пациенту полной информации о заболевании и его осложнениях с целью создания мотивации к строгому и регулярному выполнению профилактических мероприятий и приему препаратов.

Одним из путей формирования партнерства «врач—пациент» является обучение пациентов, в частности в школах здоровья для пациентов с АГ, которые по сути представляют собой медицинскую профилактическую технологию, основанную на совокупности индивидуального и группового воздействия на пациентов и направленную на повышение уровня их знаний, информированности и практических навыков по рациональному лечению АГ, повышению приверженности пациентов к лечению и для профилактики осложнений заболевания, улучшению прогноза и повышению качества жизни.

Вторым аспектом приверженности к терапии является реальный ежедневный прием препаратов без существенных отклонений от дозы и режима приема. Этот аспект может быть существенно улучшен за счет упрощения самой схемы лечения и введения специальных приемов, помогающих больному не пропускать прием очередной дозы.

Необходимость использования комбинированной терапии АГ

Ключевым моментом современной антигипертензивной терапии является комбинированная терапия с использованием рациональных сочетаний лекарственных средств, позволяющая не только достигать целевого уровня АД, не снижая качества жизни больных АГ, но и снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты метаанализа крупномасштабных клинических исследований последних лет убедительно свидетельствуют о том, что для достижения целевого уровня АД и снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) большинству пациентов необходимо назначать несколько антигипертензивных препаратов [13]. Комбинированная терапия, по сути, на сегодняшний день является приоритетным направлением в лечении больных АГ, что нашло отражение в новых Европейских и Российских рекомендациях по гипертонии [7, 8]. Комбинации из двух и более гипотензивных препаратов рекомендуется назначать пациентам уже на этапе стартовой терапии, в первую очередь больным с высоким ССР, т. е. больным с наличием трех и более факторов риска, с субклиническим поражением органов-мишеней, а также тем, у кого уже имеются ассоциированные клинические состояния.

Проведение комбинированной терапии больным АГ представляется оправданным и обоснованным также и в силу того, что по механизмам развития и становления АГ является многофакторным заболеванием, и сочетание ЛС с различным механизмом действия, взаимодополняющих друг друга, позволяет оптимально воздействовать на различные патогенетические механизмы АГ. Рациональная комбинация ЛС подразумевает использование препаратов из различных классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и снижения риска развития нежелательных явлений. Сочетание препаратов с различным механизмом действия также может уменьшить изменения в тканях, по-разному влияя на механизмы повреждения органов-мишеней: сердца, сосудов и почек.

Фиксированные комбинации лекарственных средств — путь к улучшению приверженности пациентов

Повышение приверженности к антигипертензивной терапии — один из наиболее реальных способов повышения ее эффективности. Очевидно, что добиться соблюдения рекомендаций можно только при сотрудничестве врача с пациентом, во многом достигающемся за счет подробного и вместе с тем доступного информирования последнего о цели лечения АГ.

Способствовать улучшению приверженности может и использование фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛС, получающих все более широкое распространение в последние годы [14]. Клинические исследования показали, что назначение фиксированных комбинаций небольших доз антигипертензивных препаратов, принадлежащих разным классам, более эффективно, чем применение тех же препаратов при монотерапии. Большое значение для рациональной фармакотерапии имеют фиксированные комбинированные препараты, для создания которых применяют усовершенствованные лекарственные формы. Преимуществами фиксированных лекарственных комбинаций являются простота назначения и титрования дозы, повышение эффективности лечения и более частое достижение целевого АД, удобство для пациента, улучшение приверженности больного к лечению, а также фармакоэкономические преимущества — улучшение

соотношения стоимость/эффективность. Широкое применение фиксированных комбинаций ЛС уже на начальном этапе лечения является приоритетной тенденцией рациональной фармакотерапии АГ на сегодняшний день.

Преимущества фиксированных комбинаций заключаются в том, что они позволяют воздействовать одновременно на разные звенья патогенеза АГ. В результате данный подход к лечению позволяет добиться более выраженного гипотензивного эффекта по сравнению с применением монотерапии ЛС, входящими в состав комбинированного препарата, особенно в тех случаях, когда одно из них достаточно полно блокирует активацию контррегулирующих механизмов, обусловленную действием другого компонента. При этом нередко исчезает необходимость в использовании высоких доз отдельных препаратов.

Важным преимуществом применения комбинированных гипотензивных препаратов с фиксированными дозами является улучшение соблюдения больными предписанного режима терапии.

Большинство пациентов не принимают препараты регулярно и часто прерывают лечение на несколько дней. Даже в случаях, когда больные принимают назначенные антигипертензивные препараты, далеко не всегда они делают это в положенное время. В специальном исследовании с использованием электронных устройств было показано, что у 25% пациентов время приема препарата на 6 ч отличается от предписанного врачом. Наибольшие отклонения от предписанного режима терапии отмечаются в случаях, когда режим дозирования препарата слишком сложен или возникают значимые нежелательные лекарственные реакции. Уменьшение числа ежедневно принимаемых таблеток, необходимых для снижения АД, считается важным преимуществом комбинированных препаратов с фиксированными дозами. При этом если комбинированный препарат приходится принимать 2 раза в сутки, степень соблюдения предписанного режима терапии снижается, поэтому предпочтение отдают препаратам, эффективным при однократном приеме в сутки.

К настоящему времени в мире накоплена большая доказательная база по изучению эффективности, переносимости, преимуществ в отношении влияния на состояние органов-мишеней и показатели ССР различных двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных ЛС.

Одним из сравнительно новых комбинированных ЛС является препарат Конкор АМ, представляющий собой фиксированную комбинацию БАБ (бисопролола) и дигидропиридинового АК (амлодипина). Каждый из этих препаратов давно используется в клинической практике и имеет большую доказательную базу.

БАБ за последние 50 лет заняли прочные позиции в фармакотерапии наиболее распространенных ССЗ и без них уже невозможно представить современную кардиологию. Большая доказательная база позволила включить этот класс препаратов практически во все современные рекомендации — и по лечению АГ, и ИБС, и ХСН. Они снижают риск и частоту ССО, положительно влияют на клинические проявления заболевания и улучшают качество жизни больных с различными ССЗ, а также при сочетанной патологии [7, 8].

Основанием для широкого использования БАБ послужило выявление роли хронической гиперактивации симпатoadrenalной системы (САС) в развитии эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка, злокачественных нарушений сердечного ритма и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. БАБ представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных препаратов, внутри которой имеются

значимые различия в фармакокинетике и фармакодинамике, касающиеся двух основных показателей — кардиоселективности и липофильности. Общим свойством всех БАБ является конкурентный антагонизм в отношении β_1 -адренергических рецепторов. Наряду с блокадой β_1 -адренергических рецепторов БАБ могут блокировать и β_2 -адренорецепторы.

Опыт клинического применения БАБ при лечении АГ свидетельствует о том, что они, в особенности β_1 -селективные препараты, обладают достаточно высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении в средних терапевтических дозах у самых разных категорий больных [15–21].

Широкое распространение в клинической практике имеет бисопролол, который обладает высокой кардиоселективностью. Если принять способность блокировать β_1 -рецепторы у карведилола за единицу, то для метопролола этот показатель составит 6, для бисопролола — 21 [22]. Также, будучи амфотильным, то есть растворяющимся как в жирах, так и в воде, бисопролол имеет два пути элиминации — почечную экскрецию и печеночный метаболизм. Это обеспечивает большую безопасность применения у больных с сопутствующими поражениями печени и почек, пожилых больных, а также низкую вероятность лекарственного взаимодействия.

По антигипертензивному эффекту бисопролол не только не уступает другим БАБ, но по ряду показателей превосходит их. Так, в исследовании BISOMET было показано, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и частоту сердечных сокращений при физической нагрузке [23]. Эффективность бисопролола по снижению ССР в сочетании с отсутствием негативного воздействия на показатели углеводного обмена доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях, в числе которых и такие известные, как CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [24], TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [25] и др.

Амлодипин, входящий в состав Конкор АМ, является АК III поколения, с периодом полувыведения более 35 часов, имеет большую селективность в отношении коронарных и мозговых сосудов. Препарат практически лишен инотропного эффекта и влияния на функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, что определяет его преимущество перед другими АК (группы верапамила и дилтиазема).

С точки зрения клинической фармакологии комбинация высокоселективного БАБ и дигидропиридинового АК является обоснованной и оправданной. Эффекты бисопролола и амлодипина являются взаимодополняющими в отношении снижения АД, поскольку они влияют на разные звенья патогенеза, позволяющие усилить антигипертензивную эффективность: вазоселективное действие амлодипина (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС)) и кардиопротективное действие бисопролола (уменьшение сердечного выброса, урежение частоты сердечных сокращений), что в свою очередь способствует снижению риска развития патологических состояний при АГ, таких как стенокардия, ИМ, ремоделирование миокарда, МИ [27].

В соответствии с российскими рекомендациями по лечению АГ, преимущественными показаниями к назначению Конкора АМ являются сочетание АГ с ИБС, атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий, тахикардиями, а также изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых пациентов, АГ у беременных.

Клинический опыт использования Конкора АМ свидетельствует о хорошей антигипертензивной эффективности пре-

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

1800 руб.

* Полный перечень ЗДЕСЬ www.lvrach.ru/special/book

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ
«короткий словарь-справочник»
Полное издание, иллюстрировано, А.Н. Смирнов

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ
Д.П. Кроучук, А.Дж. Манч
перевод с английского под редакцией Н.Г. Короткого

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

Цена действительна до 30 июня 2015 г.

16+

парата с высокой частотой достижения целевых значений АД [26, 28, 29].

Важно отметить, что проведенные исследования продемонстрировали хороший профиль переносимости препарата. Нежелательные явления были легкими и не потребовали отмены препарата. Также ни в одном из проводимых клинических исследованиях не отмечено отрицательных влияний на углеводный и липидный обмены [28, 29].

Важным с практической точки зрения является тот факт, что препарат выпускается в широком диапазоне доз бисопролола и амлодипина: 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. Это позволяет выбирать оптимальный режим дозирования для каждого пациента с учетом индивидуальных особенностей гемодинамики.

Заключение

В настоящее время вопросы рациональной фармакотерапии, оптимального выбора лекарственных средств при различных заболеваниях имеют особую актуальность.

Качество фармакотерапии напрямую зависит от степени приверженности пациента к лечению. Приверженность — ключевая позиция, связывающая процесс и результат медицинского вмешательства. Использование в клинической практике фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛС упрощает схему лечения больных АГ и способствует улучшению приверженности к лечению.

Препарат Конкор АМ — фиксированная комбинация разных доз бисопролола и амлодипина, обладает доказанной антигипертензивной эффективностью в сочетании с хорошим профилем безопасности. Компоненты препарата являются взаимодополняющими в отношении снижения АД, поскольку они влияют на разные звенья патогенеза, позволяющие усилить антигипертензивную эффективность: вазоселективное действие амлодипина (уменьшение ОПСС) и кардиопротективное действие бисопролола (уменьшение сердечного выброса, урежение ЧСС), что в свою очередь способствует снижению риска развития патологических состояний при АГ, таких как стенокардия, инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда, мозговой инсульт. ■

Литература

1. http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // РКЖ. 2006; 4: 45–50.
3. Wolf-Maier K., Cooper R. S., Banegas J. R., Giampaoli S., Hense H. W., Joffres M. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States // JAMA. 2003; 289: 2363–2369.
4. Redon J., Olsen M. H., Cooper R. S., Zurriaga O., Martinez-Beneito M. A., Laurent S. et al. Stroke mortality 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: 1424–1431.
5. HYPERLINK «<http://www.cardiotimes.com/2011/10/10/dramatic-underutilization-of-proven-medications-for-cv-prevention/>» Dramatic underutilization of proven medications for CV prevention // Lancet. 2011 (Published Online).
6. Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Соколова О.Ю. Вторичная профилактика артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца в реальной клинической практике Российской Федерации. М.: Викас-принт, 2009; 154 с.
7. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. 2013, № 31. С. 1281–1357.
8. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsi>.
9. Конради А.О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний // Consilium medicum. Справочник поликлинического врача. 2007; 6.
10. Pruijm M. T., Maillard M. P., Burnier M. Приверженность пациентов лечению и выбор антигипертензивной терапии: фокус на лерканидипин. Service of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, University Hospital, Lausanne, Switzerland // Vasc Heal Risk Management. 2008; 4 (6): 1159–1166.
11. Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Мелик-Оганджанян Г.Ю., Соколова О.Ю. Приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: проблема врачей и пациентов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; № 4.
12. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence // Med Care. 1986; 24: 67–73.
13. Wald D. S. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials // Am. J. Med. 2009; V. 122. № 3. P. 290.
14. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств // Consilium medicum. 2010, т. 22, № 1, с. 22–28.
15. Гуревич М.А. Современные подходы к применению б-адреноблокаторов // Экономический вестник фармации. 2003. № 3 (61). С. 63–64.
16. Metra M., Giubbini R., Nodari S. Differential effects of beta-blockers in patients with failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term of metoprolol versus carvedilol // Circulation. 2000; 102 (5): 546–551.
17. Wikstrand J., Hjalmarson A., Waagstein F. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. 2002; 40 (3): 491–498.
18. Danhof B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. 2002; 359: 995–1003.
19. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group // BMJ. 1998; 317 (7160): 713–720.
20. Nuttall S. L., Toescu V., Kendall M. J. Beta-blockade after myocardial infarction // BMJ. 2003; 320 (7234): 581–588.
21. Law M. R., Morris J. K., Wald N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. May 23, 2009; 338: b1665.
22. Brixius K. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium // British Journal of Pharmacology. 2001; 133: 1330–1338.
23. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // Eur Heart Jour. 1987; 8: 103–113.
24. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. 1999; 353: 9–13.
25. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine // J Am Coll Cardiol. 1995; 25: 231–238.
26. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2014; 9: 30–36.
27. Стрюк П.И. Клиническое обоснование применения фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином при АГ // Consilium medicum. 2013; 1: 23–25.
28. Rana R., Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension // Indian Pract. 2008; 61: 225–234.
29. Mehta S., Shah A. et al. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of amlodipine and bisoprolol in essential hypertension // Indian Pract. 2005; 58: 751–759.

Конкор® АМ

Бисопролол + Амлодипин



Синергизм усилий в борьбе с артериальной гипертонией

- Контроль АД у 82,5% пациентов с артериальной гипертензией^{1*}
- 24-часовая эффективность при хорошем профиле переносимости¹
- Кардиопротекция за счет эффективного контроля АД и ЧСС¹⁻⁴
- Четыре дозировки – 5+5; 5+10; 10+5; 10+10 (бисопролол + амлодипин, мг)²

1. Rana R and Patil A. Indian Practitioner 2008;61:225-34. 2. Summary of Product Characteristics. 3. Cruickshank JM. Int J Cardiol 2007;120:10-27. 4. Palatini P et al. Drugs 2006;66:133-144.
* – после 4 недель терапии у пациентов с неэффективной предшествующей терапией

Сокращенная информация по назначению.

Торговое название: Конкор® АМ

МНН или группировочное название: бисопролол + амлодипин.

Лекарственная форма: таблетки.

Показания. Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.

Противопоказания. По комбинации амлодипин + бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; выраженная артериальная гипотензия; шок; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка в день определенной дозировки. Подбор и титрацию дозы индивидуально для каждого пациента осуществляет врач.

Побочное действие. По амлодипину: головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, боль в животе, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу, периферические отеки, повышенная утомляемость, отеки лодыжек. По бисопрололу: головная боль, головокружение, нарушение AV проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор.

Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.

С осторожностью. ХСН (в т.ч. III-IV функционального класса), печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гипертиреоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, окклюзионные заболевания периферических артерий, псориаз, голодание, феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), бронхиальная астма и ХОБЛ, одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия, проведение общей анестезии, пожилой возраст, артериальная гипотензия, сахарный диабет 1 типа, аортальный стеноз, митральный стеноз, острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней).

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламы: январь 2015.

Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия

Е. А. Широков, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Статья посвящена актуальным аспектам первичной профилактики ишемического инсульта. Выделены наиболее значимые направления превентивного лечения больных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ассоциированными с атеросклерозом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, первичная профилактика ишемического инсульта, ацетилсалициловая кислота, тромбоцитарные антиагреганты.

Abstract. The article is devoted to the topical aspects of primary prevention of ischemic stroke. The most significant directions of preventive treatment for patients suffering from athero-sclerosis-associated cardiovascular diseases, were underlined.

Keywords: ischemic stroke, primary prevention of ischemic stroke, acetylsalicylic acid, thrombocyte anti-aggregants.

Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной медицинской и социальной проблемой.

В структуре общей смертности cerebrovasкулярные заболевания занимают 21,4% [1, 2]. Смертность от инсульта увеличилась более чем на 30% за последние 10 лет [1]. Инсульт во всем мире ежегодно поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней. Каждые 1,5 мин в России у кого-то впервые развивается инсульт [2]. Помимо высокой летальности, инсульт приводит к стойким нарушениям трудоспособности — от 15% до 30% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), остаются стойкими инвалидами [2].

Повышение эффективности первичной профилактики инсульта является важнейшей проблемой, стоящей перед современной системой здравоохранения, поскольку более 77% всех инсультов являются первичными [2]. Современные рекомендации обществ кардиологов и неврологов по предупреждению сердечно-сосудистых событий (СС-событий) — под СС-событиями понимают инсульт, инфаркт миокарда или коронарную смерть — основываются на обоснованных предположениях, что снижение заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения, ассоциированных с ате-

росклерозом (ASCVD — atherosclerotic cardiovascular disease, БСКАА), достигается путем решения следующих задач:

- адекватного и своевременно прогнозирование вероятности СС-событий;
- реализации координированного комплекса мер, направленных на коррекцию негативного влияния на здоровье человека факторов риска (ФР);
- применения лекарственных средств с доказанной превентивной эффективностью [3].

Принято считать, что вероятность СС-событий определяется влиянием на состояние здоровья человека следующих важнейших ФР: возраст, пол, уровень холестерина, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), курение. Основанием для этих предположений стали результаты самого продолжительного научного исследования по определению влияния ФР на течение БСКАА — Framingham Heart Study [4]. В последующем была разработана удобная для практического применения шкала SCORE (System for Cardiac Operative Risk Evaluation, оценка риска кардиологической операции), которая применяется для оценки 10-летнего риска смерти или СС-события от БСКАА [5]. Оценки популяционных рисков для индивидуального прогнозирования использованы и в последних рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардио-

логов (American College of Cardiology, ACC)/(American Heart Association, АНА) (2013) [4]. По результатам обширного статистического анализа возрастных, этнических и других особенностей, наличия или отсутствия ФР, уточнены популяционные риски сосудистых катастроф (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть). Некоторые из этих данных представляют значительный интерес для стратегий первичной профилактики инсульта. Например, установлено, что 10-летний риск СС-событий для белого мужчины 44–79 лет, некурящего, не страдающего АГ, дислипидемией и сахарным диабетом составляет 5,3% (2,1% для белой женщины). Эта точка может служить основанием для оценки риска (низкий, умеренный, высокий) с применением шкалы SCORE. По этой шкале степень риска может достигать 20% в зависимости от влияния важнейших ФР, таких как курение и АГ в сочетании с высоким уровнем сыровоточного холестерина. Новые рекомендации определяют умеренный риск СС-событий как равный или превышающий 7,5% в течение 10 лет. Эта величина (граница низкого и умеренного риска) служит основанием для принятия решения о превентивном лечении (назначение антитромботических средств, статинов и других лекарств). Одновременно рекомендации последних лет обращают внимание врачей на необходимость оценки индивидуального годового риска СС-событий [3]. Это новое положение возникло не случайно:

разработка индивидуальных профилактических программ является основой современной системы предупреждения сосудистых катастроф [2, 6, 7]. Необходимость оценки абсолютного годового риска стала очевидной после обобщения результатов многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые продемонстрировали существенные отличия риска СС-событий у больных с клиническими проявлениями БСКАА от популяционных рисков [8]. Например, годовой риск кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у больного, страдающего фибрилляцией предсердий (ФП), как правило, превышает 5%, а популяционный 10-летний риск в соответствующей возрастной группе не превышает 6–7% [9]. Очевидно, что популяционный риск, рассчитанный с учетом наиболее значимых ФР, оставляет за пределами анализа важнейшие клинические синдромы и патологические процессы, часто определяющие течение заболевания. Как объяснить такие различия? Популяционные риски не могут учитывать поведение патологического процесса, действие факторов декомпенсации (стресс, интоксикации, инфекции) и других обстоятельств жизни больного. Популяционные исследования не могут учитывать такие клинические детали, как ультразвуковые характеристики атеросклеротических бляшек или суточный профиль артериального давления (АД). Поэтому из популяции необходимо выделять пациентов высокого риска — относительно немногочисленную группу больных с высоким индивидуальным риском СС-событий. В условиях реальной клинической практики оценка состояния больных определяется на основании детального обследования системы кровообращения, которое позволяет выявить важнейшие патологические процессы, оказывающие непосредственное влияние на течение и исход заболевания. Сопоставление клинических признаков БСКАА с результатами РКИ привело к созданию «пятипроцентной» прогностической шкалы, в которой каждый из четырех важнейших репрезентативных синдромов (гиперкоагуляция, артериальная гипертензия, аритмия, стеноз магистральных артерий) увеличивал индивидуальный годовой риск ишемического инсульта на 5% [6, 7]. Идентификация и коррекция этих синдромов определяет индивидуальную тактику ведения больного

с высоким риском СС-событий, в том числе для больных, не переносивших ранее инфаркта миокарда или инсульта.

Первичная профилактика инсульта — это система мер, направленных на предупреждение первого СС-события. В рамках первичной профилактики целесообразны и оправданы все способы воздействия на сферу жизни человека, снижающие негативное влияние традиционных ФР [3]. Известно, что наиболее эффективным способом коррекции ФР является изменение образа жизни [1, 6, 8, 9]. Формула: снижение массы тела + отказ от курения табака + физическая активность > лекарств, является аксиомой. Но изменения образа жизни + регулярная обоснованная превентивная лекарственная терапия = дополнительные 8–10 лет жизни.

В превентивной кардионеврологии сложились три основных направления лекарственной терапии: применение антигипертензивных средств, лечение статинами и антитромботическая терапия [6, 7]. Антитромботическая терапия представляется важнейшим из них, поскольку патогенез ишемических инсультов непосредственно связан с внутрисосудистым тромбообразованием. На современном уровне обследования больных вполне реальным стало прогнозирование патогенетического подтипа будущего ишемического инсульта. В настоящее время принято выделять атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный и криптогенный ишемический инсульт [10]. Нередко клинические обстоятельства позволяют предполагать возможность развития гемодинамического и микроциркуляторного ишемического инсульта. Несмотря на существенные различия в патогенезе ишемических инсультов тромботическая окклюзия крупных, средних или мелких артерий является важным механизмом церебральной ишемии в большинстве случаев острых нарушений мозгового кровообращения (если не на начальном этапе, то во время развития патологического процесса). Этот факт во многом объясняет высокий превентивный потенциал антитромботической терапии.

Антитромботическая терапия — это способы и методы применения антикоагулянтов или тромбоцитарных антиагрегантов с целью предупреждения внутрисосудистого тромбообразования и связанных с этим сердечно-сосудистых осложнений в течении

БСКАА. К таким осложнениям можно отнести ишемический инсульт, инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, тромбозы периферических артерий и вен, системные тромбозы. В клинической практике широкое применение нашли антикоагулянты прямого действия (гепарин и его низкомолекулярные формы), антикоагулянты — антагонисты витамина К (чаще используется варфарин) и новые пероральные антикоагулянты (НПАК) — дабигатран, ривароксабан, апиксабан и др. Тромбоцитарные антиагреганты: ацетилсалициловая кислота (АСК), дипиридамол, клопидогрел. Существуют и другие антитромботические средства различных фармакологических групп, но наиболее полные сведения об эффективности и безопасности в программах предупреждения первого инсульта, полученные в рамках РКИ, установлены только для АСК, клопидогрела, дипиридамола и оральных антикоагулянтов.

Как выбрать эффективную и безопасную тактику ведения больного с высоким риском ишемического инсульта? В соответствии с современной тенденцией персонализации лечения для этого недостаточно общих сведений о возрасте больного и неизбежного присутствия атеросклероза. Антитромботическая терапия не может быть частью популяционной стратегии, она всегда индивидуальна и основывается на предположениях о вероятности и характере СС-событий.

Протокол ведения больных «Инсульт» (2010) с целью первичной профилактики кардиоэмболического инсульта предлагает применение антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий. При невозможности использования антикоагулянтов сохраняется возможность назначения АСК. АСК рекомендована больным, страдающим ишемической болезнью сердца (ИБС), пациентам с клиническими признаками атеросклероза периферических артерий (перемежающаяся хромота). При наличии противопоказаний к АСК допустимо применение клопидогрела (75 мг/сутки) [11]. Таким образом, Протокол предлагает осторожный, индивидуальный подход к назначению антитромботических средств, за исключением опасности кардиоэмболического ишемического инсульта, где антикоагулянты рекомендованы однозначно. Между тем среди врачей и пациентов распространено и другое

мнение — назначение АСК в качестве антитромботического средства по-глобно всем пациентам, достигшим пожилого возраста. Не существует никаких доказательств эффективности подобной тактики. Тактика превентивного лечения определяется особенностями гемодинамики больного, состоянием гемостаза, годовым риском инсульта и другими факторами, сопутствующими заболеваниями, возможностью осложнений и т. д. Один из важных аргументов, склоняющих врача к проведению настойчивой или даже агрессивной антитромботической терапии, — реальная возможность развития атеротромботического ишемического инсульта у больных с атеросклеротическим стенозом магистральных артерий головного мозга. Клинические наблюдения последних лет позволяют утверждать, что атеросклеротический стеноз артерий головного мозга является важнейшей, самой частой причиной ишемического инсульта. Годовой риск ишемического инсульта у больных со стенозом одной из магистральных артерий головного мозга более 70% превышает 18%, менее 70% — от 7–8% [12]. Внедрение в клиническую практику ультразвуковых методов исследования открыло клиницистам истинную картину распространенности атеросклеротических повреждений магистральных артерий головного мозга. Клинически значимые атеросклеротические сужения сонных артерий иногда обнаруживаются и в относительно молодом возрасте, но чаще после 65 лет. В возрасте 75–70 лет у 5–7% больных стенозы внутренних сонных артерий превышают 60% диаметра сосуда [7]. Само существование в просвете артерии атеросклеротических бляшек (АБ), их эволюция, активация и разрушение способствуют локальным тромбозам и опасным артериоартериальным тромбозам. Эти обстоятельства стимулируют исследователей и практических врачей к поискам новых решений проблемы. Нередко вектор поиска эффективных методов предупреждения тромбоза артерий головного мозга возвращается к опыту прошлых поколений. В других исследованиях для предупреждения первого ишемического инсульта используются новейшие высокотехнологичные методы лечения, в том числе оперативные вмешательства. Варфарин с этой целью применяли еще до эпохи Аспирина — в клинике братьев Мейо в 1955 г. анти-

коагулянты использовали для предупреждения тромбозов у больных с признаками недостаточности кровообращения в системе позвоночных артерий [13]. В 1990 г. многоцентровое когортное исследование показало эффективность варфарина у больных с ангиографически подтвержденными грубыми стенозами внутричерепных артерий [12]. Однако в 1995 г. исследование WASID продемонстрировало одинаковую эффективность варфарина и АСК в отношении предупреждения инсульта у больных с атеросклеротическими стенозами внутричерепных артерий [14]. Предпочтения специалистов в определении тактики ведения больных с экстра- и интракраниальными стенозами окончательно склонились в пользу тромбоцитарных антиагрегантов после внедрения в клиническую практику интервенционных методов лечения (стентирование, ангиопластика). Комбинация статинов с двумя антиагрегантами (клопидогрел и АСК) оказалась эффективной в отношении предупреждения рестенозов и тромбозов. Комбинированная антиагрегантная терапия может быть оправдана не только после реконструктивных вмешательств на сосудах головного мозга. Повторные транзиторные ишемические атаки, перенесенные ранее СС-события, в том числе коронарные, могут стать веским основанием для более активного ведения больного. Но первичная профилактика ишемического инсульта должна быть более осторожной с учетом значительной вероятности кровотечений при применении двух тромбоцитарных антиагрегантов. Несмотря на неоднократные попытки найти замену АСК в превентивных программах, различные формы АСК сохраняют лидирующее положение в клинической практике. Наиболее убедительные данные о результатах применения АСК у больных, имеющих факторы риска, но не переносивших ранее СС-событий, приводятся в исследовании ESPS Group (1987) [15]. Этим исследованием установлено снижение относительного риска ишемического инсульта на 16% при применении с профилактической целью АСК. Эффективность АСК в отношении всех СС-событий оказалась выше: снижение относительного риска инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти на 34%.

Соблазн увеличить превентивный потенциал антитромботической терапии за счет комбинации лекарств раз-

личных фармакологических групп появился после внедрения в клиническую практику новых активных тромбоцитарных антиагрегантов (клопидогрел). Первое крупное сравнительное исследование (PROGRESS) продемонстрировало не убедительные преимущества комбинаций АСК с клопидогрелом и АСК с дипиридамолом медленного высвобождения в отношении повторного ишемического инсульта. Последняя попытка сравнить АСК с комбинацией «АСК + клопидогрел» была сделана корейскими исследователями в 2013 году — преимуществ комбинации препаратов установлено не было [16].

Итак, АСК — единственный тромбоцитарный антиагрегант, который имеет доказательную базу для применения в программах первичной профилактики ишемического инсульта. Новые рекомендации научного центра неврологии РАМН (2014) закрепляют эту возможность и конкретизируют ее: «Использование АСК для профилактики всех сердечно-сосудистых событий рекомендуется для лиц, у которых 10-летний кардиоваскулярный риск, оцененный с помощью шкалы SCORE, составляет $\geq 5\%$. АСК в небольших дозировках (75–150 мг в день) может быть полезна для профилактики первого инсульта у женщин и первого инфаркта миокарда у мужчин, у которых сердечно-сосудистый риск превышает вероятность кровотечений» [2]. Существуют и некоторые возрастные предпочтения для назначения АСК в профилактических целях: для мужчин это 55 лет, для женщин — 65.

АСК может быть назначена для предупреждения всех патогенетических подтипов ишемического инсульта. Но при наличии источников кардиогенной эмболии у больных с фибрилляцией предсердий эффективнее и безопаснее назначение пероральных антикоагулянтов (варфарин, дабигатран, ривароксабан и др.) [2, 9].

Очевидные преимущества АСК — простота в использовании, доступность, многолетний опыт изучения. Недостатки — нежелательные лекарственные реакции и увеличение вероятности кровотечений. Возможность кровотечений при назначении адекватных доз антиагрегантов и антикоагулянтов — очевидное свидетельство эффективности лечения. При назначении средств, оказывающих влияние на гемостаз, всегда необходимо учитывать соотношение пользы



УНИКАЛЬНОСТЬ

Единственная на российском рынке комбинация АСК и антацида магния гидроксида¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов,² чем кишечнорастворимые формы АСК*



БЕЗОПАСНОСТЬ

Реже вызывает диспепсию и боли в эпигастрии,³ чем кишечнорастворимые формы АСК*



УДОБСТВО

Всего 1 таблетка в день независимо от времени суток и приема пищи¹



РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВКИ

Дозировки 745 мг и 150 мг рекомендованы российскими и зарубежными кардиологами^{4, 5}

Краткая инструкция по применению

Торговое название препарата: Кардиомагнил, МНН или группировочное название: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска: 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 150 мг, в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов: профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия: 1 таблетка 75 мг Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75-150 мг 1 раз в сутки. Побочные действия: крапивница, отек Квинке, тошнота, изжога, рвота, бронхоспазм, повышенная кровоточивость, головная боль, бессонница. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Ссылки

* по сравнению с препаратом Тромбо Асс

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. 2. Ломакин Н.В., Русанова А. А., Буряковская А. И., Вершинина М. Г. «Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты» // «Сердце: журнал для практикующих врачей», 2014; 78(4):206-214. 3. Яковенко Э. П., Краснотелова Л. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // Сердце. 2013; 12 (3): 145-150. 4. Рекомендации РМОАГ и ВНОК по лечению АГ (четвертый пересмотр), 2010. 5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2013; 34 (38): 2949-3003.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**
ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-Й НЕДЕЛЕ
ТЕРАПИИ¹⁻⁵

ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁵

СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁵


эдарби
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

* Валсартан, кандесартан, оломесартан

** Уверенное превосходство в снижении клинического и среднесуточного АД по сравнению с препаратами валсартан, кандесартан и оломесартан

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по применению препарата.
2. Bakris G. et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81-8.
3. Sica D. et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467-472.
4. White W. et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413-20.
5. Rakugi H. et al. Hypertens Res. 2012; 35(5): 552-8.

Сокращенная информация по назначению

Торговое название: Эдарби® МНН или группировочное название: азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма:** таблетки 40 мг, 80 мг. **Показания:** Эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный прием алискирена у пациентов с сахарным диабетом; возраст до 18 лет; тяжелые нарушения функции печени. **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приема очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отеки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** **С осторожностью:** тяжелая хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность тяжелой степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом Эдарби® обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625. Рег. Уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: февраль 2015



Реклама

и вреда. Самые значимые из нежелательных лекарственных реакций АСК связаны с развитием гастропатии. НПВС-гастропатия и энтеропатия (повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, связанное с применением нестероидных противовоспалительных средств) угрожает примерно 25% больных, имеющих такие факторы риска, как язвенная болезнь в анамнезе, возраст более 65 лет [17]. Развитие большинства нежелательных лекарственных реакций связано с раздражающим действием АСК на слизистые оболочки и подавлением синтеза простагландинов, обладающих цитопротективными свойствами [17]. Однако снижение концентрации эндогенных простагландинов — не единственный механизм формирования желудочных повреждений. У больных, принимающих АСК и другие НПВС, нарушается защитный слизистый барьер, вместе со снижением pH желудочного содержимого.

Задача уменьшения негативного воздействия АСК на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта решалась двумя способами: 1 — создание лекарственных форм, которые приводят к всасыванию АСК в кишечнике; 2 — создание препаратов, содержащих буфер, препятствующий развитию повреждающих эффектов АСК. Представителем первой группы является Тромбо АСС, представителем второй — Кардиомагнил. Невсасывающийся антацид гидроксид магния, входящий в состав препарата Кардиомагнил, обеспечивает снижение кислотности желудочного сока, оказывает защитное действие на слизистые оболочки, препятствуя возникновению наиболее опасной эритематозно-геморрагической формы НПВС-гастропатии [18]. Изучена частота нежелательных лекарственных реакций при длительном приеме (не менее года) различных форм АСК (Тромбо АСС — 100 мг и Кардиомагнил — 150 мг) у пациентов, получавших лечение по поводу хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Всем пациентам проводилась эзофагогастроскопия с pH-метрией и биопсией. Морфологические признаки гастропатии достоверно реже отмечались у больных, получавших Кардиомагнил. Изучено и влияние различных форм АСК на агрегацию тромбоцитов [19]. При сравнении трех форм АСК (незащищенная — «простая» АСК, Кардиомагнил и кишеч-

норастворимая форма — Тромбо АСС) первые две формы продемонстрировали преимущества перед кишечнорастворимой, более эффективно подавляя агрегацию тромбоцитов. Вероятно, это связано с замедленным высвобождением и всасыванием АСК в кишечнике при использовании специальных кишечнорастворимых оболочек. Частота желудочно-кишечных нарушений была самой высокой при приеме АСК (48,9%) и значительно ниже при лечении Тромбо АСС (13,9%; $p < 0,005$) и еще ниже при использовании Кардиомагнила (5,3%).

Итак, антитромботическая терапия играет важную роль в современной системе профилактики инсульта. Организация эффективной первичной профилактики сосудистых катастроф является важнейшей задачей, поскольку более 70% всех инсультов являются первичными. Современные отечественные и зарубежные рекомендации по предупреждению инсульта предлагают научно обоснованные, наиболее безопасные и эффективные методы превентивного лечения. Основой антитромботической терапии у больных, имеющих ФР, не переносивших транзиторных ишемических атак, инфаркта или инсульта, остается АСК. Назначение АСК для длительного приема показано пациентам старше 55 лет, имеющих хотя бы умеренный риск развития ОНМК. Выбор лекарственной формы АСК зависит, прежде всего, от особенностей клинической картины заболевания и целей назначения антитромботической терапии. ■

Литература

1. Парфенов В. А., Хасанова Д. Р. Ишемический инсульт. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012.
2. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии / Под ред. З. А. Суслиной. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. 72 с.
3. Goff D. C. et al. 2013 ACC/AHA Cardiovascular Risk Guideline. <http://content.onlinejacc.org/pdfAccess.ashx?url=/data/Journals/JAC/0>.
4. O'Donnell C. J., Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study // *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61 (3): 299–310.
5. Conroy R. M. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur Heart J*. 2003; 24 (11): 987–10–03.

6. Широков Е. А. Технология предупреждения инсульта. Пять лекций для врачей общей практики. М.: Издательство КВОРУМ, 2011.
7. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Превентивная кардионеврология. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008.
8. Прокопенко Ю. И. Анатомия рисков. М.: Издательство Кворум, 2013.
9. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г. Выпуск 2.
10. Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute stroke: Definition for use in a multicentre clinical trial, TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41.
11. Инсульт. Нормативные документы / Под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2010.
12. Chimowitz M. I. The Feinberg award lecture 2013. Treatment of intracranial atherosclerosis: from the past and planning for the future // *Stroke*. 2013; 44: 9: 2664–2669.
13. Millikan M. H., Siekert R. G. et al. Studies in cerebrovascular disease. III. The use of anticoagulant drugs in the treatment of insufficiency or thrombosis within the basilar arterial system // *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1955; 30: 116–126.
14. Chimowitz M. I., Lynn M. J. et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis // *N. Engl J Med*. 2005; 352: 1305–1316.
15. ESPS Group: The European Stroke Prevention Study. Preliminary results // *Lancet*. 1987; 2: 1351–1354.
16. Lee S., Kim H., Bae H. et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for Prevention of Recurrent Ischemic Lesion in Acute Atherothrombotic Stroke: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Stroke*. 2014; 45: ATP334.
17. Верткин А. Л., Аристархова О. Ю., Адонина Е. В. с соавт. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС // *РМЖ*. 2009; 17 (9): 1–6.
18. Яковенко Э. П., Краснолобова Л. П., Яковенко А. В. с соавт. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013; 12 (3): 145–150.
19. Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // *Клиническая фармакология и терапия*. 2004; 13 (3): 1–4.

Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани

А. И. Мартынов*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

В. А. Гудилин**, ¹

О. В. Дрокина**, кандидат медицинских наук

И. Ю. Калинина***

Г. И. Нечаева**, доктор медицинских наук, профессор

Ю. С. Цикунова**

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

** ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

*** БУЗОО ГК БСМП 1, Омск

Резюме. Изучение механизмов ранних сосудистых изменений артерий при дисплазии соединительной ткани необходимо для выявления оптимальных способов терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, диагностика.

Abstract. Study of mechanisms of early arterial vascular changes in connective tissue dysplasia is critical to reveal optimal ways of the therapy and improve cardiovascular forecast in patients suffering from this type of pathology.

Keywords: connective tissue dysplasia, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, diagnostics.

По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности населения большинства стран мира, в том числе и Российской Федерации [1]. Смертность в России от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с другими развитыми европейскими странами выше в 3 раза. При этом около 40% умерших — лица трудоспособного молодого возраста [2]. За 2007 год экономический ущерб от кардиоваскулярной патологии в Российской Федерации составил 791,8 млрд рублей и к 2009 году возрос до 846,5 млрд руб., это уже 2,1% внутреннего валового продукта страны. Прогнозируют увеличение ущерба в будущем [3]. В Российской Федерации показатель ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) по сравнению с развитыми странами Европейского Союза на 10–14 лет ниже. Повышение преждевременной смертности резко снижает ОПЖ населения нашей страны [4].

Так как сердечно-сосудистые заболевания имеют многофакторную этиологию, а также прочную связь и взаимопотенцирующее действие различных факторов между собой, целесообразно рассматривать их совместное влияние на здоровье.

В соответствии с современной концепцией суммарного кардиоваскулярного риска [5] основные профилактические мероприятия должны быть направлены на выявление факторов, оценку уровня суммарного кардиоваскулярного риска, снижение его среди населения, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В ранней диагностике патологического процесса используют классические неблагоприятные факторы — курение, ожирение, нарушение углеводного обмена, малоподвижный образ жизни и т. д. [6]. Однако известно, что наряду с традиционными условиями риска генетические также влияют на формирование патологических нарушений сердечно-сосудистой системы [7]. К генетически обусловленным факторам относят дисплазии соединительной ткани, при которых классические факторы риска развития острого инфаркта миокарда имеют меньшее значение по сравнению с острым инфарктом миокарда без дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [8].

Характерное для ДСТ нарушение структуры коллагена, эластина и компонентов основного вещества определяет морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы. Жесткость сосудистой стенки — это интегральный показатель, определяемый структурными элементами сосудистой стенки, давлением крови, регуляторными механизмами [9]. Показатели жесткости артерий являются независимыми предвестниками неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза (коронарных событий, инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности) как при отдельных нозологиях, так и в общей популяции [10]. Повышенная жесткость артерий является более значительным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, чем возраст, гипертрофия левого желудочка, уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности [11].

В патогенезе формирования жесткости артерий можно выделить структурную и функциональную составляющую. Показатель жесткости, безусловно, зависит от особенности строения сосудистой стенки артерий и обусловленных этим механических свойств (эластичности, растяжимости, жест-

¹ Контактная информация: vitalist88@mail.ru

кости), которые основаны на взаимодействии клеточных и внеклеточных элементов. Внеклеточные элементы представлены компонентами экстрацеллюлярного матрикса (эластические, коллагеновые волокна, гликозаминогликаны). Клеточные элементы включают в себя: гладкомышечные, эндотелиальные, иммунные клетки. Основными структурными элементами, обуславливающими эластические свойства артерий, являются коллагеновые, эластические волокна и гладкомышечные клетки. Гладкомышечные клетки соединены друг с другом эластическими и коллагеновыми волокнами посредством соединительных молекул (десмин, коннексины, фибронектин), которые также влияют на эластические свойства артерий [9].

Помимо структурного компонента, имеется функциональная составляющая жесткости артерий (артериальное давление и тонус гладкомышечных клеток) [12]. Уровень давления преимущественно влияет на жесткость крупных артерий, тогда как тонус гладкомышечных клеток — периферических. Артериальное давление (АД) растягивает сосудистую стенку. При небольших значениях АД сопротивление растягивающему давлению оказывают преимущественно податливые эластические волокна, при высоком — неэластичные коллагеновые волокна, что ведет к повышению жесткости сосудистой стенки [6]. Изменение тонуса гладкомышечных клеток прямо пропорционально связано с жесткостью сосудистой стенки. Тонус гладкомышечных клеток регулируется системно нейрогуморальными механизмами (активность вегетативной нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, калликреин-кининовой системы) и локально эндотелиальными клетками (простагландины, окись азота, эндотелин и др.). Имеются исследования, демонстрирующие связь между повышенной симпатической активностью и жесткостью сосудистой стенки, которая не зависит от возраста, массы тела, окружности талии, соотношения талии и бедер, частоты сердечных сокращений, частоты пульса и артериального давления [9]. Другие данные свидетельствуют о большей значимости низкой активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в повышении жесткости артерий или дисбаланса между симпатическими или парасимпатическими влияниями [13]. На сегодняшний день не вызывает сомнения роль эндотелия в регуляции жесткости артерий [9].

Генетические факторы могут непосредственно (нарушение строения и количественного соотношения структурных компонентов сосудистой стенки) или косвенно (через возраст, кровяное давление, уровни холестерина, глюкозы и другие классические факторы риска) влиять на структуру или на функцию (активность нейрогуморальных систем, эндотелиальная функция) артериальной стенки, в конечном счете приводя к увеличению артериальной жесткости [9–11, 13].

Несомненно, большой вклад в формирование сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ДСТ вносит полиорганный характер поражения внутренних органов и систем. Показатель общей летальности у пациентов с ДСТ — 5,83 на 1000 чел./год [14]. Важно отметить, что при многообразии проявлений дисплазий соединительной ткани патология сердечно-сосудистой системы сокращает жизнь пациентов примерно в 2 раза [15].

У лиц с дисплазией соединительной ткани обнаруживается множество дефектных генов, влияющих на синтез белка, а также деградацию эластина, коллагена, компонентов межклеточного вещества, что не может не сказаться на здоровье и продолжительности жизни населения.

В последнее время многочисленные факты свидетельствуют о том, что лица, имеющие признаки ДСТ, как правило, умирают

преждевременно, нередко в молодом, трудоспособном возрасте вследствие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: фибрилляции желудочков, тромбоэмболии легочной артерии, геморрагического шока вследствие разрыва аневризмы аорты, кровоизлияния в мозг в результате разрывов артерий головного мозга, профузных кровотечений, обусловленных разрывом мелких артерий внутренних органов — маточных, носовых, пищеводных [14, 16, 17].

При внезапной смерти выявляются дистрофические изменения нервного аппарата сердца в виде поражения адренергической (адаптационно-трофической) эфферентной иннервации миокарда и кровеносных сосудов. Нейрогистохимическое изучение сердца лиц, умерших внезапной смертью, показывает количественные показатели очагового поражения адренергических нервных сплетений миокарда, непосредственно снабжающих кардиомиоциты, в виде истощения или потери медиаторов катехоламинов, в то время как холинергические сплетения отличаются высокой активностью ацетилхолинэстеразы. Эти явления сочетаются со значительными нарушениями микроциркуляции в виде избыточного кровенаполнения и стаза в капиллярах миокарда. Авторы полагают, что региональные нарушения микроциркуляции, очевидно, связаны с гипоксическими и нейрорегуляторными метаболическими расстройствами [18].

Дополнительные исследования показали, что уменьшение содержания медиаторов в симпатических сплетениях миокарда сопровождается увеличением чувствительности кардиоцитов к катехоламинам, циркулирующим в крови [19]. Это выражается в интенсифицирующем влиянии на хронотропные, инотропные свойства и возбудимость миокарда желудочков [19, 20]. Тем самым создаются условия, повышающие склонность миокарда к фибрилляции желудочков.

Структуру внезапной смерти лиц с признаками ДСТ, обусловленную экстракардиальными факторами, обычно определяют сосудистые катастрофы, характеризующиеся поражением сосудов различных локализаций (аорта, легочная артерия, артерии мозга и др.) и развитием острой недостаточности кровообращения [16, 17].

Патология сосудов микроциркуляторного русла различных локализаций в сочетании с тромбоцитопатиями у больных с ДСТ нередко обуславливает профузные кровотечения (пищеводные, носовые, посттравматические, пост- и интраоперационные), что является причиной внезапной смерти этих лиц [14, 16, 17, 21, 22]. Образующиеся тромбы в варикозно измененных венах нередко являются источником эмболии ствола легочной артерии, ее крупных и мелких ветвей [19].

Таким образом, внезапная смерть лиц с ДСТ обусловлена патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, которые формируются прогрессивно в течение длительного времени [14, 16, 17, 21, 22]. Эта угрожающая патология долгое время находится как бы в дремлющем состоянии. Присоединение провоцирующих факторов (физическая нагрузка, психоэмоциональный стресс, инфекции, интоксикации, травмы, оперативные вмешательства, боль) может послужить причиной манифестации грозных осложнений, являющихся причиной внезапной смерти.

Проведенные патоморфологические исследования лиц молодого возраста (до 39 лет) с дисплазией соединительной ткани погибших внезапной смертью выявили изменение поперечных размеров аорты, удлинение и извитость сосудистого русла сердца, поражения сосудов эластического типа с неравномерным истончением стенок сосудов и формированием мешотчатых аневризм [23]. При микроскопическом исследовании

вании — разрыхление эндотелиального слоя со значительной деформацией коллагеновых волокон в адвентиции, разрежение и фрагментация эластических волокон, уменьшение числа гладкомышечных клеток, расщепление средней оболочки, обедненной коллагеновыми волокнами в стенке аневризмы, разрастание коллагеновых волокон вокруг *vasa vasorum* [17, 24, 22].

Таким образом, по данным морфологических исследований у лиц с дисплазиями соединительной ткани выявляются изменения эластических структур и основного вещества соединительной ткани адвентиции и меди артерий эластического и мышечного типов.

Однако кроме адвентиции (наружного слоя) и меди (среднего слоя) в артериях имеется эндотелий. Эндотелий — это один слой клеток, являющийся главным барьером между кровью и сосудами. Эндотелий — «гигантский орган», пронизывающий все части человеческого тела и выполняющий множество функций. Одна из важнейших функций эндотелия — продукция оксида азота (NO). Оксид азота расслабляет гладкомышечные клетки, обеспечивает вазодилатацию, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, тормозит ремоделирование сосудов, ингибирует адгезию и миграцию моноцитов, обладает антиатерогенным, противовоспалительным эффектами, осуществляет антиоксидантное действие [25].

Существует два уровня секреции NO. Первый — это базальная секреция, в физиологических условиях поддерживающая тонус сосудов в покое и обеспечивающая неадгезивность эндотелия к форменным элементам крови. Второй уровень секреции NO — это стимулированный, в котором стимулами могут быть ацетилхолин, катехоламины, брадикинин, гипоксия, механическая деформация и напряжение сдвига [26].

При различных заболеваниях способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, в то время как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается. При функциональной недостаточности эндотелия способность артерий к вазоспастическим реакциям резко увеличивается [27].

Обнаружение факта участия эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунных процессов, в поддержании функций многих органов привело к принципиально новому пониманию патогенеза и методов лечения ряда сердечно-сосудистых, почечных, легочных и прочих заболеваний. Уже в конце прошлого столетия появились сведения о важной роли эндотелия в развитии атеросклероза, гипертонии, инсультов, инфарктов, хронической недостаточности почек, различных форм нарушения обмена веществ и других патологических процессов [10, 27, 28].

Именно анатомическим положением эндотелия, его структурными особенностями обусловлено его противодействие повреждающим факторам (гиперлипидемия, высокое гидростатическое давление и др.) на сердечно-сосудистую систему. Несостоятельность структуры эндотелия и длительность действия факторов риска приводят к дисфункции эндотелия (ДЭ) [20, 29–31]. ДЭ предлагают рассматривать как предиктор сердечно-сосудистых осложнений [9, 29–32].

В своем развитии эндотелиальная дисфункция проходит несколько фаз [33]:

- 1) повышенная секреторная активность эндотелиоцитов — фаза компенсации в условиях возрастающих требований к сосудистой системе;
 - 2) нарушение баланса эндотелиальной секреции (промежуточная фаза) — сдвиг в системе продукции и инактивации.
- Усложнения взаимоотношений эндотелиальных факторов

приводят к нарушению собственно барьерной функции эндотелия, с повышением его проницаемости для моноцитов, провоспалительных цитокинов и др.;

- 3) структурно-метаболическое истощение эндотелия — функциональное угасание, гибель и десквамация клеток, угнетение их регенерации — фаза декомпенсации.

Дисфункция эндотелия на ранних стадиях обычно проявляется нарушением его вазорегулирующей функции, последняя обычно обеспечивается выработкой и поддержкой баланса сосудорасширяющих (оксид азота — NO, простациклин — Pg 12 и др.) и сосудосуживающих факторов (эндотелин-1, простагландин F₂, тромбоксан A₂ и др.) эндотелиальными клетками [28, 32].

Любое синтезирующееся эндотелием вещество может быть рассмотрено как показатель функции эндотелия. На сегодняшний день с этой целью чаще исследуют количественное определение в крови или моче NO и его метаболитов, фактора Виллебранда, эндотелина-1, растворимых молекул адгезии, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора и др. [34].

Дефицит NO является одним из факторов активации первичного гемостаза [25].

Нарушение эндотелиальной функции сопровождается дисбалансом между продукцией простациклина, ингибирующего агрегацию тромбоцитов и адгезию, и индуктором агрегации тромбоцитов — тромбоксаном A₂ [34].

Локальный вазоспазм и увеличение агрегации тромбоцитов провоцируются изменением их функциональных свойств и выделением вазоактивных медиаторов (аденозиндифосфат, серотонин, адреналин), сопровождается повышением профибротической активности, увеличением содержания интерлейкинов и хемокинов в сыворотке крови [11, 13, 35–37].

При дисплазиях соединительной ткани повышается проницаемость эндотелия [16, 21]. Происходит замещение сосудистых слоев соединительной тканью, образуется фиброз [17]. При этом у больных артериальной гипертензией в сочетании с ДСТ отмечают более низкие показатели реакции микроциркуляторного русла на ацетилхолин, чем у пациентов с артериальной гипертензией без ДСТ [38]. Увеличение жесткости артерий стимулирует формирование и прогрессирование структурной патологии артерий разного калибра [9, 10]. Эндотелиальный эффект может отчасти реализовываться за счет влияния метаболических нарушений на сосудистую стенку.

По литературным данным риск развития сердечно-сосудистых осложнений при кардиоваскулярной патологии связан с показателем воспаления (интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), растворимые молекулы адгезии и др.) [39]. Для прогноза риска в кардиологической практике используют показатели матриксных металлопротеиназ-2 и 9 [40].

Однако на сегодняшний день до конца не ясно, какова диагностическая ценность разных маркеров ДЭ для ранней диагностики и прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии, а у пациентов с ДСТ подобные исследования вообще не проводились. Видится перспективным детальное исследование функций эндотелия для определения групп риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у лиц с дисплазиями соединительной ткани. Изучение механизмов ранних сосудистых изменений артерий при ДСТ необходимо для выявления оптимальных способов терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с данной патологией. ■

Литература

1. Российский статистический ежегодник. 2011: стат. сб. М.: Росстат. 2012. 795 с.
2. Бойцов С. А. и др. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежного регистровострого коронарного синдрома // Кардиологический вестник. 2010. № 1. С. 82–86.
3. Оганов Р. Г., Калинина А. М., Концевая А. В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия. 2011. № 4. С. 4–9.
4. Ощепкова Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению: обзор // Кардиология. 2009. Т. 49, № 2. С. 67–72.
5. Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации (проект) // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2008. № 4. С. 9–19.
6. Арутюнов Г. П. Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: рук-во. М.: Геотар-медиа, 2010. 672 с.
7. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report/National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // Circulation. 2002. Vol. 106, № 25. P. 3143–3421.
8. Ким Л. Б. Биохимические аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии и недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Дисплазия соединительной ткани. Актуальные вопросы внутренней патологии: сб. науч. тр. Казань, 2007. С. 48–50.
9. Дрокина О. В. Клиническая значимость оценки жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2014. 23 с.
10. Семенкин А. А. и др. Влияние терапии препаратом магния на жесткость артерий у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Лечащий Врач. 2013. № 2. С. 98–101.
11. Семенкин А. А. и др. Возрастные аспекты структурно-функциональных изменений артерий у лиц с дисплазией соединительной ткани // Архив внутренней медицины. 2013. № 3. С. 46–50.
12. Ларина Г. И. Артериальная гипертензия при дисплазии соединительной ткани: клинико-морфологические особенности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2005. 22 с.
13. Семенкин А. А. и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12, № 3. С. 29–34.
14. Нечаева Г. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Бланком, 2007. 188 с.
15. Нечаева Г. И. Кардиогемодинамические синдромы при дисплазиях соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1994. 36 с.
16. Шилова М. А., Конев В. П., Царегородцев А. Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти // Дисплазия соединительной ткани. Актуальные вопросы внутренней патологии: сб. науч. тр. Казань, 2007. С. 33–36.
17. Шилова М. А. Судебно-медицинская диагностика причин внезапной смерти у лиц с дисплазией соединительной ткани: дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1999. 174 с.
18. Вережагина Г. Н. О патогенезе и особенностях течения артериальной гипертензии у лиц с дисплазией соединительной ткани / Дисплазия соединительной ткани: материалы 3-го регион. симпозиума. Омск, 1993. С. 28–29.
19. Белозеров Ю. М., Османов И. М., Магомедова Ш. М. Пропалс митрального клапана у детей и подростков: монография. М.: Медпрактика-М, 2009. 131 с.
20. Буваляев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный мед. журн. 2001. № 3. С. 8–10.
21. Царегородцев А. Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2009. Т. 24, № 1. С. 34–39.
22. Царегородцев А. Г. Сосудистая патология при дисплазии соединительной ткани в танатогенезе при внезапной смерти лиц молодого возраста // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2008. Т. 23, № 1. С. 55–58.
23. Друк И. В., Нечаева Г. И., Кузнецова В. В. Состояние коронарных артерий при дисплазиях соединительной ткани / Дисплазия соединительной ткани. Актуальные вопросы внутренней патологии: сб. науч. тр. Казань, 2007. С. 30–32.
24. Конев В. П. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани: обзор // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011. Т. 26, № 3, вып. 2. С. 19–22.
25. Рябов Г. А., Азизов Ю. М. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. 2001. № 1. С. 8–13.
26. Агаджанян Н. А., Смирнов В. М. Нормальная физиология: учеб. пособие. 3-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 520 с.
27. Земцовский Э. В. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб: ИНКАРТ, 2004. 80 с.
28. Havel P. J. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism // Diabetes. 2004. Vol. 53, № 1. P. 143–151.
29. Ковалев И. А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // Кардиология. 2004. № 1. С. 39–42.
30. Остроумова Е. В., Дубинская Р. Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) // Кардиология. 2005. № 2. С. 59–62.
31. Brevetti G. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index // Circulation. 2003. Vol. 108, № 17. P. 2093–2098.
32. Гарцинкевич Г. И. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и их неинвазивная оценка с использованием функциональных проб у лиц с факторами риска развития атеросклероза // Кардиология. 1998. № 16. С. 4–19.
33. Яковлева О. О., Савченко Н. П. Антиоксидантная коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с ишемической болезнью сердца // Новости медицины и фармации. 2004. № 4 (44). С. 6.
34. Кадурина Т. И. и др. Генетические маркеры сосудистой патологии у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Медицинский вестн. Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 21–25.
35. Малаев Э. Г. и др. Профибротические цитокины и ремоделирование левого желудочка при пролапсе митрального клапана // Кардиология: от науки — к практике: Российский национальный конгр. кардиологов: материалы конгр. СПб, 2013. С. 353.
36. Романова Е. Н., Сутурина М. О. Функциональное состояние эндотелия при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Кардиология: от науки — к практике: Российский национальный конгр. кардиологов: материалы конгр. СПб, 2013. С. 465–466.
37. Семенкин А. А. и др. Структурно-функциональные изменения артерий у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011. Т. 26, № 3, вып. 2. С. 66–70.
38. Николаев К. Ю. и др. Реактивность сосудов микроциркуляторного русла на эндотелий зависимые вазоактивные вещества при сочетании артериальной гипертензии с дисплазией соединительной ткани / Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани: материалы 1-й Всерос. науч.-практ. конф. Омск, 2005. С. 60–61.
39. Кремнева Л. В., Шалаев С. В. Липопротеины низкой плотности в воспалении как фактор риска ИБС. Плейотропные эффекты статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений // Клин. фармакология и терапия. 2003. № 3. С. 36–39.
40. Кухарчик Г. А. Матриксные металлопротеиназы-2 и 9 в оценке риска повторной острой ишемии миокарда и кардиальной смерти у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / Кардиология: от науки — к практике: Российский национальный конгр. кардиологов: материалы конгр. СПб, 2013. С. 322–323.

Ранняя диагностика артериальной гипертензии у лиц молодого возраста

М. И. Шупина, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Н. Повстяная, кандидат медицинских наук

А. А. Семенкин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Предложены усовершенствования вторичного уровня системы профилактики артериальной гипертензии, позволяющие предотвратить заболевание или по меньшей мере отодвинуть его дебют на более поздний возраст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ранняя диагностика, лица молодого возраста, профилактика.

Abstract. Improvements to the secondary level of arterial hypertension prevention system were suggested. These improvements make it possible to prevent the disease, or at least to move its occurrence to the later age.

Keywords: arterial hypertension, early diagnostics, young persons, prevention.

В настоящее время на фоне чрезвычайно высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди населения прослеживается устойчивая тенденция к увеличению доли лиц молодого возраста в структуре АГ. Распространенность АГ среди молодых людей до 30 лет варьирует от 3,4% до 40,7% [1–6, 12]. Возраст дебюта АГ, считавшейся ранее свойственной только взрослым, значительно понизился, и АГ регистрируется в более ранних возрастных группах.

АГ не только одно из самых распространенных, но и одно из наименее диагностируемых заболеваний. Особенностью, затрудняющей диагностику АГ на ранних стадиях у молодых людей, является транзиторный характер повышения артериального давления (АД). Практическому врачу не всегда удается зарегистрировать АД в моменты его повышения у молодых людей с преходящими и кратковременными подъемами АД. Между тем известно, что редкие эпизоды повышения АД могут привести к внезапным сердечно-сосудистым осложнениям [6, 12].

Другой важной особенностью начальных этапов АГ является длительный бессимптомный период, в связи с чем молодые люди долгое время не знают о наличии заболевания, редко обращаются к врачу и не склонны к самостоятельному контролю АД, даже в периоды плохого самочувствия. Однако именно в период, когда наблюдается низкая готовность пациентов к обследованию и выполнению врачебных рекомендаций, диагностика и лечение эссенциальной АГ особенно эффективны.

Неспецифичность клинических проявлений АГ у молодых и отсутствие адекватных алгоритмов диагностики, ориентированных на этот возраст, затрудняют врачебную оценку симптомов заболевания. В этих условиях многократно возрастает роль вероятностных методов оценки клинических данных.

Целью настоящего исследования было на основе изучения клинико-функциональных особенностей течения артериальной гипертензии, вегетативного статуса, морфофункциональ-

ного состояния сердечно-сосудистой системы выявить наиболее информативные диагностические критерии начальной стадии артериальной гипертензии у лиц молодого возраста.

Материалы и методы исследования

На базе территориальной поликлиники № 1 г. Омска, клиники Омской государственной медицинской академии выполнено исследование типа «случай–контроль», в которое включено 114 пациентов с транзиторным повышением АД до I степени при динамическом наблюдении и отсутствием выявляемых при стандартных клинических обследованиях поражений органов-мишеней (группа 1); 53 пациента с АГ со стабильным повышением АД I–II степени и наличием поражений органов-мишеней (группа 2) и 32 молодых человека, не имеющих при динамическом наблюдении повышения АД (контрольная группа). Группы были сопоставимы по полу, возрасту (информационная статистика Кульбака, $2I = 2,61–8,72$; $p = 0,0781$). Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 27 лет; пациенты с повышенным уровнем АД I–II степени; информированное согласие пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия; беременность; использование гормональных контрацептивов, нестероидных противовоспалительных препаратов и других медикаментозных средств, способствующих повышению АД; обострение хронических или появление острых воспалительных заболеваний в процессе исследования; нежелание пациента участвовать в исследовании.

Комплексное клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, оценку факторов риска АГ, определение веса, роста, окружности талии. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2003, 2007) — при уровне систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [7, 8]. Исключение симптоматических форм АГ осуществлялось в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВНОК [7].

¹ Контактная информация: profnechaeva@yandex.ru

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось амбулаторно в режиме «типичного рабочего дня» при помощи монитора «Bplab» (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород) по стандартной методике [9]. Эхо-кардиография (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ проводились из общепринятых позиций в положении на аппарате «Ultramark-9 HDI ATL» (США). В исследовании применялись одномерный, двухмерный методы ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ и метод цветного доплеровского картирования внутрисердечных потоков.

Для оценки состояния вегетативного статуса выполнялась динамическая запись кардиоинтервалограмм (КИГ) при выполнении клиноортостатической пробы (КОП) [10] с использованием комплекса для автоматизированной интегральной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы «Кардиометр-МТ» (ТОО «МИКАРД», СПб). Динамическая регистрация КИГ осуществлялась следующим образом: после 10-минутного отдыха в положении лежа измерялись частота сердечных сокращений (ЧСС) и АД и проводилась запись КИГ-1 (исходная). Сразу же после перехода в вертикальное положение измерялись ЧСС и АД и регистрировалась запись КИГ-2 в положении стоя, и продолжалось измерение АД и ЧСС через минутные интервалы в течение 10 мин. Затем пациента вновь просили лечь. Запись КИГ-3 осуществлялась сразу после возвращения в горизонтальное положение, АД и ЧСС измеряли до тех пор, пока они не достигали исходного значения. В каждом из трех массивов кардиоциклов рассчитывали базовые (мода, амплитуда моды, вариационный размах) и вторичные показатели: индекс вегетативного равновесия (ИВР); вегетативный показатель ритма (ВПР); показатель активности процессов регуляции (ПАПР); индекс напряжения регуляторных систем (ИН). Вегетативная реактивность оценивалась по отношению ИН в положении стоя к ИН в положении лежа [10, 11, 14].

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов SAS 6.12, SPSS 10 и Statistica 6 при консультировании руководителя центра «Биостатистика», доцента кафедры статистики Томского государственного университета, канд. техн. наук В. П. Леонова.

Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SD$, где M — среднее выборочное, SD — стандартное отклонение. В случае наличия ненормального распределения значений в ряду указывалась медиана ($V_{0,5}$), 25-й процентиль ($V_{0,25}$) и 75-й процентиль ($V_{0,75}$).

В исследовании применялись методы дисперсионного, дискриминантного и кластерного анализов, анализ таблиц сопряженности. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2), достигнутый уровень значимости (p) и фи-коэффициент (ϕ) — показатель силы связи. Вклады в связь дискретных признаков изучали по величине $\Delta\chi_{ij}^2$ отдельных клеток таблиц сопряженности. Для сравнения числовых данных более чем двух групп использовался критерий Краскала–Уоллиса (H) и непараметрический дисперсионный анализ. При построении прогностических вероятностных моделей использовали многофакторный логистический регрессионный анализ (методики со свободным членом (B_0), без свободного члена, с последовательным включением и исключением независимых переменных) [13]. Построение порядка 100 уравнений логистической регрессии осуществлялось с использованием 170–254 признаков. В каждом из вариантов уравнения пошаговый алгоритм отбирал предикторы с указанием процента верного предсказания — значения (Concordant) и величины коэффициента связи (Somers'D). Приемлемый

уровень значимости для статистики Вальда полученных в ходе регрессионного анализа свободного члена и коэффициентов уравнения логит-регрессии составлял от 5% до 15%. Достигнутые уровни значимости теста согласия Hosmer and Lemeshow во всех итоговых уравнениях составляли 0,7–0,9, что свидетельствовало о высокой степени адекватности созданных моделей реальным данным. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Диагностика АГ во 2-й группе не представляла трудностей. Средние значения офисного САД/ДАД составили соответственно $148,61 \pm 6,79/96,32 \pm 5,33$ мм рт. ст. У пациентов данной группы наблюдалось стабильное повышение уровня АД: в 42,3% случаев — постоянно в течение суток, в 27,5% — с ежедневными его подъемами по 3–5 часов от одного до нескольких раз в сутки, а в 30,2% случаев — до суток и более. Поэтому подтвердить повышение АД при повторных измерениях было не сложно: в среднем в 9 из 10 измерений регистрировалось $AD \geq 140/90$ мм рт. ст. У 58,5% пациентов уровень офисного АД соответствовал АГ II степени. Особенностью группы явилась довольно высокая частота структурных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ): в 34,0% случаев выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ. Таким образом, стабильное повышение АД, наличие поражений органов-мишеней указывали на то, что у пациентов данной группы был пропущен начальный этап развития болезни.

Диагностика АГ у пациентов 1-й группы, напротив, представляла чрезвычайно сложную задачу. Так, средние значения клинического САД и ДАД находились в диапазоне ниже $140/90$ мм рт. ст. ($137,64 \pm 6,68/88,78 \pm 4,70$ мм рт. ст.). Однако в анамнезе у всех пациентов отмечались эпизоды повышения АД до уровня II степени: в 38,5% случаев с частотой до 1–2 раз в неделю, в 31,6% — до 1–2 раз в месяц и в 29,9% — 1 раз в 2–6 месяцев. Причем у большинства молодых людей (56,1%) АД повышалось кратковременно, до 1–2 часов, в 36,0% случаев — до 2–6 часов и только в 7,9% случаев — до суток.

Поскольку результаты клинических измерений повышенного АД в этой группе пациентов отличались низкой воспроизводимостью, для подтверждения повышения АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. потребовались многократные офисные измерения с длительным (более двух недель) интервалом. В итоге лишь в 4 офисных измерениях из 10 у представителей группы 1 регистрировалось повышение уровня АД. Вместе с тем несмотря на то, что в 6 случаях из 10 уровень АД у них находился в диапазоне от оптимального до высокого нормального, средние значения офисного САД и ДАД были значимо выше, чем у здоровых сверстников контрольной группы ($116,55 \pm 5,94/73,92 \pm 5,62$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$).

Таким образом, своевременная диагностика АГ у пациентов этой группы стала возможной исключительно благодаря многократным офисным измерениям АД и довольно продолжительному периоду наблюдения. В то время как стандартный подход, ограничивающийся трехкратными измерениями АД с интервалом между измерениями не менее недели, не обеспечивал достаточной воспроизводимости результатов клинических измерений АД у молодых пациентов с неустойчивым повышением уровня АД. Очевидно, именно поэтому пациенты данной категории чаще всего остаются без наблюдения, а заболевание у них выявляется уже на стадии поражения органов-мишеней.

Таблица 1

Параметры СМАД за сутки, в периоды бодрствования и сна в исследуемых группах*

Показатель	Контрольная группа	Группа 1 (лабильная АГ)	Группа 2 (стабильная АГ)	Однофакторный дисперсионный анализ	
				F	p
САД (24)	113,06 ± 7,93	122,18 ± 6,91	137,57 ± 4,52	150,974	< 0,0001
ДАД (24)	68,39 ± 5,89	76,22 ± 5,16	80,85 ± 4,55	48,970	< 0,0001
САД (Д)	117,45 ± 8,40	129,82 ± 6,39	141,57 ± 7,48	180,097	< 0,0001
ДАД (Д)	71,81 ± 6,50	78,20 ± 6,27	85,74 ± 5,36	51,454	< 0,0001
САД (Н)	102,61 ± 7,78	114,52 ± 9,71	122,98 ± 7,89	50,366	< 0,0001
ДАД (Н)	58,23 ± 5,30	65,57 ± 4,44	70,87 ± 5,49	46,713	< 0,0001
СГД (24)	82,97 ± 5,70	91,53 ± 4,46	97,13 ± 4,91	114,121	< 0,0001
СГД (Д)	84,65 ± 6,38	93,50 ± 6,29	101,09 ± 4,37	97,606	< 0,0001
СГД (Н)	72,48 ± 5,64	80,54 ± 4,92	87,55 ± 5,43	63,514	< 0,0001
ПАД (24)	43,81 ± 7,04	52,57 ± 10,53	60,72 ± 15,00	18,781	< 0,0001
ПАД (Д)	43,74 ± 7,36	53,45 ± 6,61	61,89 ± 6,04	26,748	< 0,0001
ПАД (Н)	42,35 ± 7,36	50,03 ± 8,94	58,23 ± 5,33	26,097	< 0,0001
В САД (Д)	11,09 ± 2,81	13,49 ± 3,06	12,27 ± 3,22	4,264	0,015
В САД (Н)	10,37 ± 3,60	11,37 ± 3,13	10,86 ± 3,59	6,150	0,003
В ДАД (Н)	8,76 ± 3,09	10,20 ± 3,24	9,71 ± 1,08	3,296	0,039
ИВ САД (24)	5,13 ± 3,14	28,93 ± 9,10	48,48 ± 7,63	125,829	< 0,0001
ИВ САД (Д)	6,44 ± 3,72	29,74 ± 8,10	52,60 ± 8,71	89,649	< 0,0001
ИВ САД (Н)	6,41 ± 3,56	27,97 ± 8,34	57,35 ± 9,95	67,615	< 0,0001
ИВ ДАД (24)	7,34 ± 3,99	18,36 ± 9,62	24,37 ± 8,40	13,222	< 0,0001
ИВ ДАД (Д)	9,19 ± 3,68	19,70 ± 9,23	26,47 ± 7,37	12,151	< 0,0001
ИВ ДАД (Н)	8,43 ± 3,42	16,76 ± 8,55	25,08 ± 8,86	18,725	< 0,0001

Примечание. * данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано по-другому; 24 — значение показателя за сутки; Д — значение показателя за период бодрствования; Н — значения показателя за период сна; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; СГД — среднее гемодинамическое АД; ПАД — пульсовое АД; В САД/ДАД — вариабельность САД/ДАД; ИВ САД/ДАД — индекс времени САД/ДАД.

Анализ таблиц сопряженности позволил установить наличие связи между стабильностью повышения АД и длительностью АГ. Для общей группы значение χ^2 составило 89,74 ($p = 0,0001$), для группы юношей $\chi^2 = 48,33$ ($p = 0,006$), для группы девушек $\chi^2 = 52,39$ ($p = 0,0001$). В группе 1 эпизоды повышения АД регистрировались в течение последних 3 лет ($V_{0,25} = 2,0$, $V_{0,75} = 9,0$), а во 2-й группе — 7 лет ($V_{0,25} = 4,0$, $V_{0,75} = 12,5$) ($p = 0,041$).

Оценка субъективной симптоматики свидетельствовала об отсутствии каких-либо жалоб у значительной части пациентов 1-й и 2-й групп (33,9% и 31,7% соответственно). В случае если жалобы имели место, то сводились к головной боли различной локализации (44,4% и 47,2%; $p = 0,47$), головокружению (9,1% и 10,5%; $p = 0,06$), учащенному сердцебиению (6,3% и 5,7%; $p = 0,89$), дискомфортным ощущениям в области сердца (4,3% и 2,5%; $p = 0,054$). В 2,0% и 2,4% случаев отмечались только общие жалобы — слабость, усталость, тяжесть во всем теле.

Лишь 29,9% и 34,6% молодых пациентов обеих групп предполагали связь субъективных ощущений с повышением АД, независимо от того, измерялось при этом АД или нет. Во всех остальных случаях наиболее частой причиной жалоб было названо эмоциональное напряжение (удельный вес в структуре причин — 58,6% и 56,1%), интенсивная или умеренная физическая нагрузка (4,6% и 5,1%), перемена погоды (3,8% и 2,2%), умственное напряжение (3,1% и 2,0%).

Таким образом, вследствие неспецифичности субъективной симптоматики, низкой информированности о факторах, способствующих развитию АГ, молодые пациенты с АГ не склонны измерять уровень АД в периоды ухудшения самочувствия, что затрудняет раннюю диагностику заболевания у лиц молодого возраста.

Анализ факторов риска (ФР) показал отсутствие статистически значимых различий между представителями 1-й,

2-й и контрольной групп по распространенности курения, низкой физической активности, избыточного употребления поваренной соли, частого употребления алкоголя. Пациентов с нарушениями углеводного обмена среди обследованных лиц не было. Дислипидемия выявлена лишь во 2-й группе (45,3%). Отягощенная по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность в группах 1 и 2 встречалась одинаково часто (79,5%). Полученные данные свидетельствовали о низкой информативности ФР для ранней диагностики АГ у лиц молодого возраста.

Вместе с тем при анализе многочисленных таблиц сопряженности установлено наличие значимой связи ФР со стабилизацией повышения АД. Так, на формирование лабильной АГ оказывали влияние такие факторы, как курение ($\chi^2 = 355,6$; $\phi = 0,67$; $p < 0,0001$), в том числе пассивное ($\chi^2 = 46,7$; $\phi = 0,30$; $p < 0,0001$), занятия физкультурой менее 1 раза в неделю ($\chi^2 = 189,1$; $\phi = 0,62$; $p < 0,0001$), АГ у матери ($\chi^2 = 32,4$; $\phi = 0,21$; $p < 0,0001$), АГ у отца ($\chi^2 = 26,2$; $\phi = 0,28$; $p < 0,0001$), частота употребления алкоголя более 1 раза в неделю ($\chi^2 = 29,8$; $\phi = 0,22$; $p < 0,0001$), мужской пол ($\chi^2 = 23,7$; $\phi = 0,22$; $p = 0,003$), повышение АД у матери во время беременности ($\chi^2 = 16,8$; $\phi = 0,29$; $p = 0,008$).

На формирование стабильной АГ оказывали влияние: полное освобождение от физкультуры в учебном заведении ($\chi^2 = 242,6$; $\phi = 0,69$; $p < 0,0001$), избыточная масса тела ($\chi^2 = 147,3$; $\phi = 0,57$; $p < 0,0001$), курение ($\chi^2 = 113,4$; $\phi = 0,41$; $p < 0,0001$), ожирение у матери ($\chi^2 = 16,1$; $\phi = 0,29$; $p = 0,0011$), наличие инсультов по линии матери ($\chi^2 = 7,7$; $\phi = 0,20$; $p = 0,042$), наличие инсультов по линии отца ($\chi^2 = 7,6$; $\phi = 0,21$; $p = 0,023$), пиелонефрит у матери во время беременности ($\chi^2 = 9,1$; $\phi = 0,20$; $p = 0,028$), низкая масса тела при рождении ($\chi^2 = 7,7$; $\phi = 0,19$; $p = 0,052$).

Комплексная оценка суточных профилей АД подтвердила наличие АГ у представителей 2-й группы: обнаружено стати-

Таблица 2

Параметры вегетативного статуса в исследуемых группах*

Показатель	Группа контроля	Группа 1 (лабильная АГ)	Группа 2 (стабильная АГ)	Однофакторный дисперсионный анализ		Критерий Kruskal-Wallis	
				F	p	χ^2	p
Мода1, сек	0,87 ± 0,08	0,81 ± 0,06	0,70 ± 0,05	31,82	< 0,0001	52,167	< 0,0001
Амплитуда моды1, %	44,94 ± 9,29	47,35 ± 3,56	57,55 ± 6,21	20,97	0,0003	37,041	< 0,0001
Вариационный размах 1, сек	0,25 ± 0,06	0,23 ± 0,02	0,18 ± 0,03	22,09	< 0,0001	37,926	< 0,0001
ЧСС1	69,94 ± 1,23	73,49 ± 1,44	80,68 ± 1,26	32,49	< 0,0001	54,189	< 0,0001
ПАПР1, усл. ед.	54,73 ± 1,14	56,90 ± 1,06	92,89 ± 1,22	90,43	< 0,0001	97,474	< 0,0001
ВПР1, усл. ед.	4,85 ± 0,43	5,72 ± 0,39	8,28 ± 0,64	41,53	< 0,0001	74,757	< 0,0001
ИН1, усл. ед.	115,10 ± 2,06	131,11 ± 1,94	296,06 ± 2,20	40,86	< 0,0001	61,220	< 0,0001
ВР	1,37 ± 0,38	2,08 ± 0,48	0,69 ± 0,32	14,88	0,0002	-3,5133	0,0006
ИН2	157,29 ± 1,89	272,27 ± 2,48	205,35 ± 2,14	24,27	< 0,0001	49,931	< 0,0001
Мода3, сек	0,95 ± 0,06	0,80 ± 0,09	0,69 ± 0,05	61,03	< 0,0001	67,644	< 0,0001
Вариационный размах 3, сек	0,26 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,19 ± 0,02	46,90	< 0,0001	59,498	< 0,0001
ЧСС3	66,06 ± 1,89	72,91 ± 2,74	79,30 ± 2,54	21,87	0,0006	45,385	< 0,0001
ВПР3, усл. ед.	3,98 ± 0,41	4,16 ± 0,23	6,28 ± 0,48	11,32	< 0,0001	30,061	< 0,0001
ПАПР3, усл. ед.	42,31 ± 1,72	45,72 ± 2,14	63,61 ± 13,06	9,31	< 0,0001	24,309	< 0,0001
ИН3, усл. ед.	102,01 ± 2,70	154,70 ± 3,01	205,90 ± 2,72	20,86	< 0,0001	48,169	< 0,0001
COU за 1 мин	9,46 ± 0,95	13,47 ± 1,16	16,98 ± 1,22	19,73	< 0,0001	33,231	< 0,0001
КИЛ	4,62 ± 0,21	5,54 ± 0,30	6,69 ± 0,44	3,377	0,036	7,046	0,030

Примечание. В таблице представлены параметры вегетативного статуса, имеющие достоверные отличия между сравниваемыми группами пациентов.

* данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано по-другому; КИГ — кардиоинтервалография; 1 — параметры КИГ-1, 2 — параметры КИГ-2, 3 — параметры КИГ-3; ВПР — вегетативный показатель ритма ($ВПР = 1/Мо \times ВР$); ПАПР — показатель активности процессов регуляции ($ПАПР = АМо/Мо$); ИН — индекс напряжения регуляторных систем ($ИН = АМо/(2 ВР \times Мо)$); ВР — вегетативная реактивность ($ИН2/ИН1$); COU — среднее ортостатическое ускорение за 1 мин; КИЛ — клинортостатический индекс лабильности.

стически значимое повышение уровня САД и ДАД в течение суток и отдельные временные интервалы (табл. 1).

Подтвердить наличие АГ в день мониторингирования у пациентов 1-й группы удалось лишь в 78,1% случаев. Более того, средние значения САД и ДАД ни в течение суток, ни в периоды бодрствования и сна не превышали критических значений «нормы». Таким образом, для ранней диагностики АГ у молодых пациентов в условиях редких эпизодов повышения АД оценки одних только усредненных значений основных показателей СМАД недостаточно. В связи с этим нами проведен комплексный анализ всех компонентов суточного профиля АД.

Существенное повышение среднего гемодинамического давления (СГД) и пульсового артериального давления (ПАД) у пациентов 2-й группы подтверждало наличие у них стабильной АГ. Между тем в группе 1, несмотря на малое количество эпизодов повышения АД в день мониторингирования, СГД также превышало допустимые значения, в том числе и в сравнении с контрольной группой. Подобная тенденция к повышению СГД обусловлена качественно новой перестройкой гемодинамики на начальных стадиях АГ за счет неадекватного снижения тонуса периферических сосудов. Значения ПАД в различные периоды мониторингирования у пациентов группы 1 находились в пределах 41–52 мм рт. ст. и лишь в 31,4% случаев были повышенными, что указывало на вероятность очень раннего развития осложнений у данного контингента больных. Кроме того, в группе 1 наблюдалось повышение вариабельности АД в дневные (САД, ДАД) и ночные (ДАД) часы по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о повышенной активности симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) в группе молодых лиц с ранней стадией АГ. Значительная доля молодых людей 1-й и 2-й групп имела прогностически неблагоприятный вариант циркадного профиля САД (54,4 и 62,3% соответственно) и ДАД (50,9 и 69,8% соответственно), что свидетельствовало

о наличии неблагоприятного ритма функционирования симпатического отдела ВНС.

Количественная оценка эпизодов повышения АД актуальна у лиц с лабильной гипертензией. Так, если в 2-й группе индекс времени САД не только превышал уровень 25%, а в большинстве случаев был больше 50%, подтверждая тем самым наличие стабильной АГ, то в группе 1 значения показателей нагрузки давлением колебались в диапазоне 18–34%, едва превышая критические 25% у подавляющего большинства пациентов. Очевидно, что при сочетании низкого индекса времени САД (ДАД) с нормальными средними значениями САД (ДАД) в любые периоды мониторингирования доказать наличие АГ у пациента по сложившимся алгоритмам анализа СМАД практически нереально. Поэтому диагностика АГ у лиц молодого возраста должна опираться как на данные офисных измерений АД, так и результаты СМАД. Тем не менее, при сравнении показателей нагрузки САД группы 1 со здоровыми сверстниками было отмечено существенное их увеличение в дневные (в 5 раз) и в ночные (в 4 раза) часы. Нагрузка ДАД в дневные и ночные часы в группе 1 была выше в среднем в 2 раза. Таким образом, многократное увеличение гипербарической нагрузки на органы-мишени при незначительном, на первый взгляд, подъеме средних значений САД и ДАД в этой группе пациентов наиболее ярко демонстрирует суть «скрытых» изменений в функционировании сердечно-сосудистой системы на ранних этапах АГ в молодом возрасте. Суточный профиль группы 2 характеризовался более высоким уровнем нагрузки давлением во все периоды мониторингирования, превышая значения контрольной группы в 8–9 раз.

Результаты СМАД свидетельствуют, что диагностически значимое превышение рекомендуемых норм отмечается лишь у больных со стабильной АГ I–II степени, то есть при высокой нагрузке давлением на органы-мишени. У лиц же с транзиторным повышением АД средние значения САД и ДАД в день мониторингирования могут оставаться неизменными. Вместе

с тем могут существенно изменяться такие показатели, как СГД, ПАД, ИВ. Поэтому при постановке диагноза АГ требуется комплексная оценка всех параметров суточного профиля АД, что позволит врачам первичного звена, специализированных отделений стационаров вскрывать суть имеющихся расхождений заключений СМАД и результатов клинических измерений АД у молодых людей с редкими эпизодами повышения АД и определять тактику ведения молодых пациентов. Тем не менее, несмотря на высокую информативность параметров СМАД, у пациентов с лабильной АГ далеко не всегда возможно выявить характерные сдвиги в день мониторингирования.

Исследование показателей КИГ в состоянии покоя у молодых пациентов с АГ 1-й и 2-й групп выявило преобладание симпатикотонии в исходном вегетативном тоне при сопоставлении с группой контроля. По всем параметрам, отражающим исходный вегетативный тонус (Мо1 и Мо3, ЧСС1 и ЧСС3, ВПР, ПАПР и ИН при 1-й и 3-й записях КИГ) пациенты 2-й группы статистически значимо отличались от контрольной группы (табл. 2). Средние значения указанных параметров КИГ в группе 1 занимали промежуточное положение между группами здоровых и пациентов с АГ, имеющих поражение органов-мишеней (ПОМ), и не имели статистически значимых отличий от контрольной группы.

Анализ выявил уменьшение средних значений Мо1 и Мо3 в 1-й и особенно во 2-й группе обследованных по сравнению с контрольной группой. Показатели моды во 2-й группе отражали преобладание симпатикотонии как наиболее вероятного уровня функционирования систем регуляции синусового узла в покое у молодых пациентов со стабильной АГ, имеющих ПОМ [14–16]. Средние значения моды в группе контроля и 1-й группе были характерны для вегетативного равновесия. Более высокие значения ВПР1, ВПР3, ПАПР1 и ПАПР3 у молодых людей 2-й группы свидетельствовали об уменьшении парасимпатических влияний и относительно преобладании уровня симпатической активности у этих пациентов. Значительное повышение ИН1 и ИН3 во 2-й группе по сравнению с контролем отражало высокую степень напряжения регуляторных систем организма в состоянии покоя у молодых пациентов со стабильной АГ и ПОМ (табл. 2). Средние значения расчетных показателей КИГ (ВПР, ПАПР и ИН) в 1-й группе отражали ту же тенденцию к увеличению симпатических влияний и напряжению систем регуляции на функциональной стадии АГ [17]. Но поскольку эти изменения не столь значительно выражены в дебюте заболевания у молодых людей, по средним значениям исследуемых параметров сложно достоверно отличить этих пациентов от здоровых (табл. 2).

Различие в характере вегетативной реактивности (ВР), отражающей направленность и степень изменения состояния ВНС в момент перехода организма из одного состояния в другое, представляет особый интерес. Статистически значимо выше оказались средние значения ВР в контрольной группе по сравнению с пациентами 2-й группы (табл. 2). Причем у большинства здоровых молодых людей обнаруживалась нормальная ВР, хотя отмечалась гиперсимпатическая и даже (5%) — асимпатическая (рис. 1). Для 2-й группы пациентов была характерна тенденция к истощению ВР: в 52,2% случаев наблюдалась асимпатическая и лишь в 26,5% — гиперсимпатическая. С одной стороны, обнаруженную склонность к снижению ВР у молодых пациентов со стабильным течением АГ можно объяснить исходно высоким уровнем активности ВНС (закон «начального значения» Уайлдера [10]. С дру-

гой — постепенно формирующимся истощением механизмов вегетативной регуляции при развитии АГ, в условиях длительно существующего перенапряжения. Вероятно, истощение резервов быстрой вегетативной регуляции функций, в том числе регуляции изменений сосудистого тонуса, и способствует стабилизации АД, а также возрастанию роли более медленных гуморальных влияний на работу сердечно-сосудистой системы (ССС) [19–21].

Среди молодых пациентов 1-й группы выявлена тенденция к гиперсимпатической ВР (43,5%), средние значения ВР в этой группе оказались значительно выше, чем в контрольной и 2-й группах (табл. 2). Причем в 34,4% пациентов 1-й группы имели крайне высокие значения показателя ВР в пределах 7–8, чего не наблюдалось в других группах. Нормальная ВР регистрировалась в 39,4% случаев (рис. 1). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, выявлявших повышенную реактивность САС в ответ на ее стимуляцию, характерную для пациентов с лабильной гипертензией на ранней стадии ГБ [18, 20, 21].

При сравнительном анализе показателей КИГ примечательно, что ни по одному из показателей КИГ-2 (в ортоположении), а также КИГ-4 (после пробы с физической нагрузкой) не выявлено достоверных отличий в сравниваемых группах. Нетренированность и склонность к гиподинамии современной молодежи приводит к замедленному восстановлению вегетативного равновесия после физической нагрузки и длительно сохраняющейся застойности симпатического возбуждения у пациентов всех трех групп обследования, что объясняет отсутствие достоверных различий в показателях КИГ-4.

Показатели эхокардиографии. Вклад повышенного кровенаполнения сердца в генез АГ у молодых людей нашел подтверждение в статистически значимом увеличении показателя центральной гемодинамики (КДО, УО и МО) (табл. 3). Однако у пациентов с начальными проявлениями АГ наблюдались более высокие значения ударного и сердечного индексов по сравнению с контрольной группой и группой со стабильной АГ. И хотя периферическое сосудистое сопротивление кровотоку в группе 1 имело тенденцию к снижению, по сравнению с контрольной группой это снижение не было адекватным применительно к высоким объемам сердечного выброса. Выявленные изменения свидетельствовали о преобладании гиперкинетического типа кровообращения, характерного именно для ранней стадии АГ у лиц молодого возраста.

Увеличение сердечного выброса у лиц с начальными проявлениями АГ было обусловлено возрастанием влияний симпатической нервной системы на ССС и проявлялось повышением ЧСС и глобальной сократимости миокарда ЛЖ в виде статистически значимого увеличения скоростных показателей аортального потока и изменения фазовой структуры систолы ЛЖ в сторону укорочения периода изгнания (ЕТ). Причем критическим уровнем, подтверждающим наличие лабильной АГ у молодых людей, явились снижение ЕТ ЛЖ < 260 мс.

Анализ доплеровских показателей митрального потока выявил снижение доли кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения ЛЖ. В обеих группах пациентов с АГ наблюдалось значимое увеличение времени изоволюметрического расслабления (IVRT), снижение пика скорости (Е), укорочение времени ускорения раннего диастолического наполнения (АТе), а также изменение показателя активной релаксации — отношения времени изоволюметрического расслабления к продолжительности всей диастолы (IVRT/ЕТ).

Таблица 3

Параметры эхоопллеккардиографии молодых людей групп сравнения*

Параметр	Контрольная группа	Группа 1 (лабиальная АГ)	Группа 2 (стабильная АГ)	Однофакторный дисперсионный анализ	
				F	p
МЖП в систолу, см	1,0 ± 0,03	1,11 ± 0,02	1,15 ± 0,04	1,301	0,044
ЗСЛЖ в систолу, см	1,0 ± 0,09	1,04 ± 0,04	1,2 ± 0,08	0,601	0,0493
КДО ЛЖ по Ellipsoid-biplane, мл	37,31 ± 1,27	54,62 ± 1,84	51,88 ± 1,24	3,449	0,039
УО ЛЖ по Teichholz, мл	53,48 ± 5,20	89,42 ± 4,94	76,15 ± 4,02	4,793	0,012
МО, мл/мин	3,96 ± 0,26	7,35 ± 0,44	6,78 ± 0,34	4,805	0,012
УИ мл/мин/м ²	30,38 ± 2,58	41,38 ± 2,25	35,51 ± 1,98	3,564	0,036
СИ ЛЖ, мл/мин/м ²	2,27 ± 0,16	3,54 ± 0,20	3,76 ± 0,16	3,418	0,040
Ускорение А, м/с ²	11,43 ± 0,77	14,11 ± 0,64	19,26 ± 0,52	10,615	0,0001
Время замедления А, мс	210,25 ± 4,39	193,71 ± 3,51	178,50 ± 4,25	7,047	0,002
Замедление А, м/с ²	4,85 ± 0,33	6,15 ± 0,21	7,03 ± 0,17	9,707	0,0003
ЕТ А	285,25 ± 3,24	276,06 ± 3,51	246,33 ± 3,19	13,185	< 0,0001
ЕТ ЛЖ	273,25 ± 3,12	270,00 ± 3,33	240,17 ± 3,40	12,583	< 0,0001
Скорость наполнения ЛЖ, мл/сек	81,13 ± 6,16	115,19 ± 5,55	166,51 ± 7,49	22,339	< 0,0001
Пик Е	0,87 ± 0,05	0,72 ± 0,02	0,75 ± 0,02	4,386	0,017
Средняя скорость, м/сек	0,36 ± 0,03	0,35 ± 0,02	0,44 ± 0,02	5,152	0,009
Период наполнения через МК, мс	434,50 ± 0,92	422,71 ± 10,76	330,33 ± 11,59	5,944	0,005
Время замедления волны Е митрального потока, DE, м/с	122,50 ± 5,43	182,35 ± 4,30	274,23 ± 6,15	3,742	0,030
Пик систолического стресса ЛЖ	260,06 ± 6,27	337,76 ± 6,96	338,37 ± 5,37	6,163	0,004
Меридиональный стресс стенки в диастолу, г/см ²	7,27 ± 0,64	10,36 ± 0,30	9,13 ± 0,52	10,417	0,0002
Циркулярный стресс стенки в диастолу, г/см ²	16,36 ± 0,89	21,84 ± 0,47	19,74 ± 1,03	12,057	< 0,0001
Внутрикардиальный стресс (по Раклей)	143,88 ± 5,74	194,28 ± 5,29	191,67 ± 4,16	7,684	0,001
Интенсивность функционирования структур	110,45 ± 5,89	142,68 ± 6,32	163,41 ± 4,18	4,535	0,015

Примечание. В таблице представлены параметры эхокардиографии, имеющие достоверные отличия между сравниваемыми группами пациентов.

* данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано по-другому; ЛЖ — левый желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КДО — конечный диастолический объем; УО — ударный объем; МО — минутный объем сердца; УИ — ударный индекс, СИ — сердечный индекс; ЕТА — продолжительность всего периода выброса крови в аорту; ЕТ ЛЖ — время выброса из ЛЖ; МК — митральный клапан.

Таблица 4

Регрессионные модели для оценки вероятности начальной стадии артериальной гипертензии у лиц молодого возраста

Группа предикторов	Независимые переменные	Коэффициенты уравнения логит-регрессии	Вклад χ^2 в статистику Вальда	p	Коэффициент конкордантности, %	Сила связи, Somers' D
1	Изменение ЧСС при переходе в положение лежа из положения стоя	-38,5204	6,1162	0,0134	99,4	0,989
	ВР (ИН2/ИН1)	-0,4092	11,5222	0,0007		
	Среднее ортостатическое ускорение за 1-ю минуту	-1,1362	8,5750	0,0034		
2	Период изгнания (ЕТ ЛЖ)	-0,1133	10,9444	0,0008	99,1	0,982
	Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	0,1685	10,0610	0,0015		
	Меридиональный стресс стенки ЛЖ в диастолу, г/см ²	-1,2886	9,4752	0,0021		
	Пик систолического стресса	-0,1331	14,0400	0,0002		

При этом значения конечного диастолического давления в ЛЖ и критерий Е/А не отличались от данных контрольной группы. Уменьшение вклада фазы раннего диастолического наполнения ЛЖ указывает на недостаточную релаксацию миокарда ЛЖ и снижение податливости его стенок, формирующихся в условиях укорочения диастолы на фоне возрастания ЧСС при избыточном ино- и хронотропном влиянии симпатического отдела и снижении охранительной функции парасимпатического отдела ВНС. Таким образом, диастолическая дисфункция у молодых лиц с АГ характеризовалась нарушением начальной, наиболее энергозависимой части диастолы, обусловленной процессами активного расслабления миокарда.

Следствием недостаточного расслабления сердечной мышцы в фазу диастолы у молодых людей с АГ явилось значимое увеличение показателей миокардиальных стрессов.

Причем у пациентов группы 1 увеличение значений диастолических циркулярного и меридионального стрессов стенки ЛЖ было более существенным, чем у пациентов со стабильной АГ. Это свидетельствовало о возрастании напряжения, воздействующего на негипертрофированную стенку ЛЖ, работающего в условиях компенсаторной гиперфункции. Соответственно, при формировании гипертрофии ЛЖ снижение силы, воздействующей на единицу площади поперечного сечения миокарда, сопровождается уменьшением миокардиальных стрессов, что имело место у пациентов группы 2. Увеличение пика систолического стресса ЛЖ, наряду с увеличением циркулярного и меридионального диастолических стрессов, отражает формирующийся энергодефицит, десинхронизацию процессов напряжения и расслабления в кардиомиоцитах и срыв адаптации ССС у пациентов с АГ. Это может служить пусковым моментом в развитии процес-

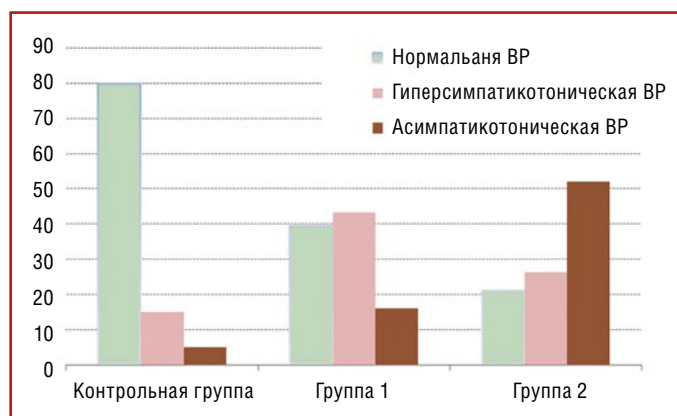


Рис. Вегетативная реактивность в группах

сов ремоделирования миокарда и структурной перестройки сосудов, приводящих к закреплению АГ.

В результате анализа комплекса параметров выделены признаки, отражающие вектор изменений на ранней стадии АГ. Хотя значения выявленных показателей отличаются более стабильными характеристиками, чем уровень АД, но ни один признак сам по себе не позволяет своевременно поставить диагноз АГ. Более того, увидеть этот вектор можно лишь при сравнении среднегрупповых значений. Однако в практической деятельности врачу приходится работать с индивидуальными комбинациями параметров каждого пациента, что обуславливает необходимость оценки взаимосвязи признаков и симптомов в совокупности.

С целью такой оценки и прогнозирования стадии АГ проведен многофакторный логистический регрессионный анализ [13]. Процент верного прогнозирования стадии АГ варьировал от 99,9% до 95,9%, в зависимости от числа обследованных в группах и числа введенных предикторов, по которым можно проследить динамику предсказательной ценности каждого признака (предиктора). Пошаговым логистическим анализом из 234 предикторов (уровней АД, показателей СМАД, КИГ, ЭхоКГ и т.д.), участвующих в построении уравнений, алгоритм отобрал 2 группы признаков, обеспечивающих высокую степень прогнозирования начальной стадии АГ (табл. 4).

В первую группу предикторов вошли показатели, с первого шага логистического уравнения обеспечивающие 99,4% правильного прогнозирования начальной стадии АГ и характеризующие независимый от других факторов вектор изменчивости вегетативной регуляции: изменение ЧСС при переходе в положение лежа из положения стоя, показатель вегетативной реактивности, рассчитанный на основе КИГ по отношению $IN2/IN1$, а также параметр анализа первой минуты после изменения положения тела при проведении клиноростатической пробы — среднее ортостатическое ускорение за 1 минуту. Ценность выделенной группы предикторов тем более велика, что в нее вошли параметры из разных видов анализа, но характеризующие одну единственную категорию — вегетативную реактивность, имеющую специфичную для ранней стадии АГ у молодых людей динамику: повышается в группе с лабильным течением АГ и снижается в группе со стабильно высоким уровнем АД. Повышение показателя ВР отражает высокую лабильность вегетативной регуляции и гиперсимпатическую вегетативную реактивность у молодых людей с начальной стадией АГ.

Во вторую группу предикторов вошли период изгнания крови из левого желудочка (ЕТ ЛЖ), КДО, меридиональный стресс

в диастолу и пик систолического стресса, характеризующие компенсаторную гиперфункцию ЛЖ в условиях повышенного кровенаполнения сердца на ранней стадии АГ. Укорочение периода изгнания способствует осуществлению сердечного выброса за более короткий интервал времени. Это достигается за счет интенсификации напряжения негипертрофированной сердечной мышцы. Пик систолического стресса и диастолический меридиональный стресс и является той самой мерой напряжения, которую испытывает еще негипертрофированная стенка миокарда ЛЖ в диастолу при работе сердца с повышенной функциональной нагрузкой.

Для прогнозирования стабилизации АГ у молодых людей из 234 предложенных предикторов алгоритм также отобрал две группы признаков, сохранивших свою предсказательную ценность во всех уравнениях логистической регрессии. Наиболее значимыми (из 1-й группы предикторов) прогностическими факторами ($\text{Concordant} = 99,3\%$; $\text{Somers'D} = 0,986$) явились: высокий уровень «соматизации тревоги» ($p = 0,028$) и величина показателя адекватности процессов регуляции ($p = 0,004$), свидетельствующего о преобладании симпатических влияний над парасимпатическими в исходном вегетативном тоне у молодых пациентов при стабилизации АГ. Во второй группе ($\text{Concordant} = 96,0\%$; $\text{Somers'D} = 0,920$) клинически значимыми были предикторы: толщина задней стенки левого желудочка ($p = 0,0056$); величина УО ($p = 0,0030$), изменение показателя активной релаксации миокарда ЛЖ (IVRT/ET ; $p < 0,0001$).

В других итоговых уравнениях логистической регрессии для пациентов с АГ имели значение предикторы, обеспечивающие 89,3–98,4% верного прогнозирования стабильной АГ: гипертрофия левого желудочка ($p < 0,0001$), величина САД ($p < 0,0001$), величина ДАД ($p < 0,0001$), возраст первого повышения АД ($p = 0,0012$), отношение E/A ($p = 0,0011$), давность АГ ($p = 0,0056$), индекс массы тела ($p = 0,0002$), возраст первого повышения АД ($p = 0,021$), длинная ось левого предсердия в диастолу ($p = 0,0011$), общее периферическое сосудистое сопротивление ($p = 0,0021$), вспыльчивость ($p = 0,0259$), семейный анамнез по заболеваниям ССС ($p = 0,0441$).

Таким образом, для ранней диагностики артериальной гипертензии в первую очередь необходима, наряду с известными специфическими факторами риска, оценка параметров СМАД, вегетативных, гемодинамических факторов, обеспечивающих в совокупности высокую вероятность верного прогноза течения заболевания, что крайне важно у лиц с транзиторным повышением АД.

В ряде клинических ситуаций, когда невозможна достаточно уверенная оценка совокупности параметров и постановка диагноза АГ у молодого пациента, целесообразно для принятия клинического решения использовать установленные в исследовании информативные предикторы. Нами разработана компьютерная программа для расчета риска АГ и вероятности ее стабилизации у молодых людей, содержащая решения, основанные на приведенном подходе. Данную программу легко можно использовать как при первичном кардиологическом скрининге без проведения углубленного обследования (уже при первом посещении врача), так и для уточнения диагноза и стадии АГ.

Совокупность указанных диагностических инструментов составляет содержание предложенных нами усовершенствований вторичного уровня системы профилактики АГ и позволят предотвратить заболевание или, по меньшей мере, отодвинуть его дебют на более поздний возраст. ■

Литература

- Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. № 3. С. 4–8.
- Кисляк О. А., Петрова Е. В., Чиркова Н. Н. Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте // Сердце. 2006. Т. 5. № 4. С. 16–19.
- Marco M., Chinali M., Roman M. et al. Predictors of Four-Year Incident Arterial Hypertension From Initial Prehypertension: The Strong Heart Study // Circulation. 2007. № 116. P. 833–835.
- Yu D., Huang J., Hu D. et al. Prevalence and risk factors of prehypertension among Chinese adults // J Cardiovasc Pharmacol. 2008. № 52 (4). P. 363–368.
- Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. и др. Распространенность артериальной гипертонии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. // Кардиология. 2004. № 11. С. 50–54.
- Александров А. А., Розанов В. Б. Профилактика артериальной гипертензии с детства: подходы, проблемы, перспективы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 3. С. 5–9.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // J Hypertens. 2007; 25: 1105–1187.
- Рогоза А. Н. Суточное мониторирование артериального давления // Сердце. 2002. Т. 1, № 5. С. 240–245.
- Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука. 1984. 221 с.
- Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А. М. Вейна. М.: МИА, 2000. 752 с.
- Bakx J. C., van den Hoogen H. J., van den Bosch W. J. et al. Development of blood pressure and the incidence of hypertension in men and women over 18-year period: results of the Nijmegen Cohort Study // J Clin Epidemiol. 1999. № 52. P. 431–438.
- Леонов В. П. Логистическая регрессия в медицине и биологии. Биометрика. [Электронный ресурс] URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru>.
- Shengxu L., Chen W., Sathanur R. et al. Childhood Blood Pressure as a Predictor of Arterial Stiffness in Young Adults // The Bogalusa Heart Study Hypertension. 2004. № 43. P. 541–546.
- Guyenetol P. G. The sympathetic control of blood pressure // Nat Rev Neuroscience. 2006. № 7. P. 335–346.
- Osborn J. W., Jacob F., Guzman P. A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond the arterial baroreceptor reflex // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005. № 288. P. 846–855.
- Brooks V. L., Haywood J. R., Johnson A. K. Translation of salt retention to central activation of the sympathetic nervous system in hypertension // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2005. № 32. P. 426–432.
- Kosh M., Hausberg M., Barenbrock M. et al. Studies of cardiac sympathovagal balance and large artery distensibility in patients with untreated essential hypertension // J Hum Hypertens. 1999. № 13. P. 315–9.
- Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability // J Hypertens. 1988. № 6. P. 711–717.
- Piccirillo G., Munizzi M. R., Fimognari. et al. Heart rate variability in hypertensive subjects // Int J Cardiol. 1996. № 53. P. 291–298.
- Singh J. P., Larson M. G., Tsuji H. et al. Reduced heart rate variability and new onset hypertension: insight into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study // Hypertension. 1998. № 32. P. 293–297.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ

XVIII МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

26–27 февраля, Рязань,
РГУ им. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, д. 7/1
РНМОТ

Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

МАРТ

IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ»

4–5 марта, Москва,
здание Правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, д.36/9
Тел.: (499) 750-07-27

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

VII ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

30 марта–1 апреля, Москва,
площадь Европы, д. 2,
(гостиница «Рэдиссон Славянская»)
www.congress-infection.ru

АПРЕЛЬ

XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля, Москва,
проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
www.medlife.ru

ОКТАБРЬ

X НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

14–16 октября, Москва,
«Крокус Экспо», 65 км МКАД,
ст. метро «Мякинино»
РНМОТ

Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

Трансплантация сердца: взгляд терапевта

Ю. А. Ливановский, кандидат медицинских наук

О. В. Рыбина¹

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

Резюме. Врачам амбулаторного и стационарного звена необходимо владеть подобной информацией для определения кандидатов на пересадку сердца и исследовать пациента для выявления и исключения осложнений. Представлен клинический пример пациента, которому была проведена ортотопическая трансплантация сердца.

Ключевые слова: трансплантация, сердце, посттрансплантационный период, хроническая сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, патология коронарных артерий, инфекция.

Abstract. Physicians as an outpatient and inpatient care are need to know this information to identify candidates for the heart transplantation and examine the organs of the patient, where complications are more often than others. The patient who had done orthotopic heart transplantation had been described.

Keywords: transplantation, heart, post-transplant period, chronic heart failure, dilated cardiomyopathy, coronary allograft vasculopathy.

С каждым годом количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) увеличивается в геометрической прогрессии. Результатом течения большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы чаще всего становится снижение насосной функции сердца, т. е. развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2].

По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в нашей стране, стало известно, что в РФ ХСН I–IV функционального класса страдают 7,9 млн человек среди общей популяции, что составляет 7% случаев [1]. В настоящее время достигнуты значительные успехи в области лекарственной терапии данной патологии. Тем не менее, хирургическое вмешательство, а именно ортотопическая пересадка сердца, позволяет добиться хороших результатов при лечении кардиологических заболеваний в стадии декомпенсации с неблагоприятным прогнозом [3]. По последним данным продолжительность функционирования трансплантированного сердца может достигать в среднем 5 и даже 10 лет [3]. Только за 2012 г. количество опера-

ций пересадки сердца составило около 4000 в мире, и это число постоянно увеличивается [2]. В России в том же году было выполнено 132 подобных трансплантации [4].

Основными причинами для проведения данной процедуры становятся проявления тяжелой недостаточности кровообращения при дилатационной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца. Понятно, что ведется тщательный отбор больных для подобной операции, однако реальную возможность получить этот вид помощи может лишь часть нуждающихся [3].

Такие пациенты входят в категорию повышенного риска по ряду болезней, прежде всего ССЗ и инфекционной природы, что заставляет их чаще остальных обращаться к врачам различных специальностей. При этом важна грамотность медицинского персонала относительно данного состояния, что необходимо для выбора оптимальной тактики ведения подобных пациентов [5].

В настоящей работе мы представили пациента с ортотопической трансплантацией сердца по поводу дилатационной кардиомиопатии, а также описали самые частые заболевания, встречающиеся в посттрансплантационном периоде, о чем следует помнить и врачам амбулаторно-поликлинического звена, прежде всего терапевтам.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 30 лет, впервые обратился в поликлинику по месту жительства в 2000 г. в возрасте 17 лет, с жалобами на головную боль, головокружение, тошноту. При обследовании впервые зарегистрированы повышенные цифры артериального давления (АД) (табл. 1), что послужило поводом для его госпитализации. Для исключения поражения органов-мишеней было проведено полное обследование пациента, в частности ультразвуковое исследование, сцинтиграфия и электронно-лучевая томография почек и почечных артерий, по результатам которых обнаружено сморщивание правой почки, полное удвоение ее чашечно-лоханочной системы. Другой патологии выявлено не было. В стационаре проводилось лечение гипотензивными препаратами (эналаприл).

С 2005 по 2009 гг. пациент неоднократно госпитализировался по поводу повторяющихся подъемов АД (табл. 1). Регулярную медикаментозную терапию не принимал. В апреле 2009 г. на фоне протекающей острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) возникла сильная сдавливающая боль. При госпитализации был диагностирован острый Q-образующий переднеперегородочный инфаркт миокарда левого желудочка с переходом на верхушку и боковую стенку, было проведено

¹ Контактная информация:
Olia.fishka@yandex.ru

Динамика изменения показателей АД у пациента с течением времени

Таблица 1

Период времени	2000 г.	2005–2009 гг.	Май 2009 г.– июнь 2010 г.	Сентябрь– декабрь 2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.– июнь 2014 г.
Показатели АД, мм рт. ст.	До 160/100	До 210/100	140/90*	120/70*	100/70*	90/60	130/85*

Примечание. * на фоне применяемой гипотензивной терапии.

стентирование передней межжелудочковой ветви коронарной артерии. При проведении эхокардиографии (ЭХО-КГ) были обнаружены признаки аневризмы верхушки левого желудочка. Фракция выброса — 35%. Была назначена терапия клопидогрелем (Плавикс), ацетилсалициловой кислотой (Тромбо АСС), бисопрололом (Конкор), аторвастатином (Торвакард). В течение последующих 1,5 лет самочувствие пациента было относительно удовлетворительным.

Осенью 2010 г. также на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) перенес повторный Q-образующий инфаркт миокарда боковой стенки, осложнившийся острой левожелудочковой недостаточностью Killip II, острой аневризмой левого желудочка, синдромом Дресслера. Проводился системный тромболизис алтеплазой.

С начала 2011 г. стал отмечать нарастающую одышку, ощущение нехватки воздуха. При обследовании впервые выявлен двусторонний гидроторакс, удалено 1,4 л жидкости невоспалительного характера. По данным ЭХО-КГ обнаружено значительное увеличение всех камер сердца, уменьшение толщины межжелудочковой перегородки и передней стенки левого желудочка, снижение фракции выброса до 21%, увеличение систолического давления в легочной артерии до 40 мм рт. ст., впервые диагностирована дилатационная кардиомиопатия и недостаточность кровообращения 3 ст., III–IV функциональный класс по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов, New York Heart Association).

Проводимая терапия (торасемид, спиронолактон, карведилол, дигоксин) четкого клинического эффекта не давала. В течение последующих 2,5 лет пациент К. многократно госпитализировался по поводу декомпенсации ХСН.

В связи с нарастающими симптомами ХСН и отсутствием выраженного эффекта консервативной терапии в октябре 2013 г. пациенту была предложена пересадка сердца в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова. При поступлении в институт — состояние больного средней степени тяжести, пастозность голеней, отеки стоп. При аускультации легких дыхание ослаблено в нижних отделах. Границы сердца влево +3,5 см, вправо +1,5 см, вверх +1 см. Пульс сниженного наполнения и напряжения, дефицита пульса нет. Печень при перкуссии 17×12×10 см, при пальпации нижний край плотный безболезненный.

Результаты исследования центральной гемодинамики у пациента К.

Таблица 2

Центральная гемодинамика	Исходно	С оксидом азота	С допамином
АД, мм рт. ст.	92/64/71*	100/64/72*	94/56/64*
Частота сердечных сокращений (ЧСС), в мин	61	73	71
Давление в легочной артерии (ДЛА), мм рт. ст.	54/33/41*	63/35/45*	60/30/41*
Давление заклинивания легочного клапана	28	40	30
Сердечный выброс, л/мин	1,93	2,6	3,2
Сердечный индекс, л/мин/м ²	1,12	1,5	1,9
Транспульмональный градиент (ТПГ), мм рт. ст.	13	5	11
Общее легочное сопротивление сосудов (ОЛСС), ед. Вуда	6,74	1,92	3,24

Примечание. * указаны систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление.

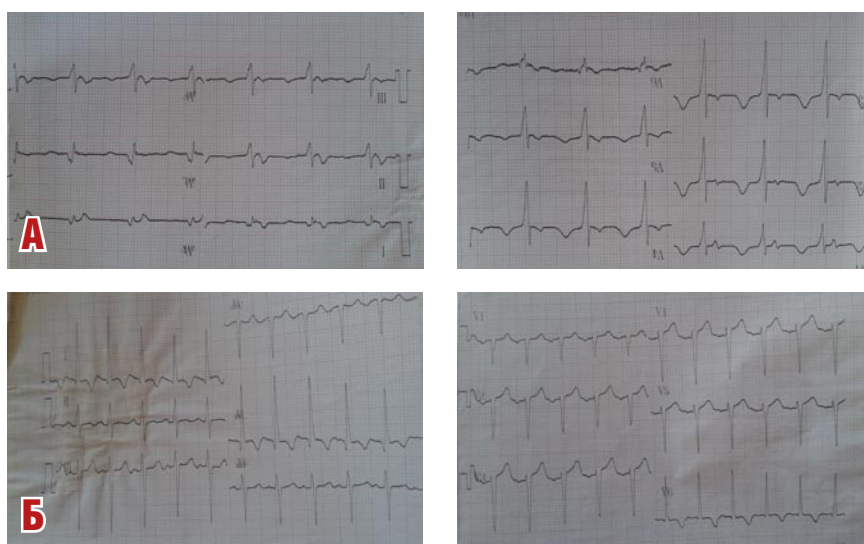


Рис. ЭКГ пациента до (А — июнь 2011 г.) и после (Б — апрель 2014 г.) трансплантации сердца

Другой патологии при обследовании выявлено не было.

Перед проведением операции в числе основных манипуляций проводилось исследование центральной гемодинамики (табл. 2), по результатам которой выявлялись небольшие признаки легочной гипертензии, что могло осложнить течение операции и посттрансплантационного периода.

В ноябре 2013 г. пациенту была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Ранний послеоперационный период осложнился на 3-и сутки острой почечной недостаточностью. Пациент К. был переведен на гемодиализ в течение 5 дней. Впоследствии диурез был восстановлен.

Была назначена пожизненная иммунодепрессивная терапия такролимусом (Програф), метилпреднизолоном, микофеноловой кислотой (Майфортик) и профилактическая терапия валганцикловиром (Вальцит) в течение 6 месяцев

после операции с последующим переходом на ацикловир, а также сопроводительная гастропротективная терапия. Рекомендовано плановое амбулаторное обследование пациента каждый месяц в течение всей жизни, ежегодная госпитализация с обязательным полным обследованием, которое включает клинический и биохимический анализ крови, эхокардиографию и коронароангиографию с внутрикоронарным ультразвуковым исследованием (каждые 1–2 года).

В настоящее время (июнь 2014 г.) при последнем осмотре в поликлинике по месту жительства: состояние пациента удовлетворительное, тургор тканей сохранен, отеков нет. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Границы сердца увеличены влево на 1 см. Пульс ритмичный, удовлетворительно-наполнения и напряжения, частота сердечных сокращений 78 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Печень при перкуссии

Таблица 2

Абсолютные и относительные показания и противопоказания к пересадке сердца [2, 4, 8]

Абсолютные показания	
- Снижение максимального $\text{VO}_2 < 10$ мл/кг/мин на фоне максимальной медикаментозной поддержки - Признаки тяжелой ишемии миокарда у больных, которые значительно ограничивают повседневную деятельность при невозможности проведения реваскуляризации методами коронарного шунтирования или чрескожной ангиопластики коронарных артерий - Периодическая желудочковая аритмия, рефрактерная к медикаментозной терапии, а также к электрофизиологическим методам лечения - Тяжелые заболевания клапанов сердца (при невозможности проведения других методов хирургического лечения), врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, которые значительно ограничивают повседневную деятельность и сопровождаются риском смерти в течение 1 года $> 50\%$ - Клинически доказанная ХСН III–IV стадии по NYHA, рефрактерная медикаментозной терапии и прогнозом для однолетней выживаемости $< 50\%$	
Относительные показания	
- Снижение максимального $\text{VO}_2 < 14$ мл/кг/мин на фоне максимальной медикаментозной поддержки - Часто повторяющиеся приступы прогрессирующей нестабильной стенокардии при неэффективности другой терапии - Заболевания сердца с признаками декомпенсации, рефрактерные к медикаментозному или хирургическому лечению, сопровождающиеся необратимой легочной гипертензией	
Абсолютные противопоказания	
- Аутоиммунные заболевания - Возраст старше 75 лет при наличии сопутствующих заболеваний, повышающих риск в течение операции и ухудшающих отдаленный прогноз - Наличие в анамнезе за последние 5 лет злокачественных заболеваний (опухоли кожи, кроме меланомы, к данной категории не относятся) либо выявленный во время предоперационного обследования рак молочной железы I–IV ст. или простаты I–IV ст. - Активный курильщик, либо период после отказа от курения составляет < 6 месяцев - Злоупотребление алкоголем либо психоактивными веществами - Наличие местной или системной инфекции - Инфицированность ВИЧ - Психозомоциональная нестабильность, наличие психических заболеваний в анамнезе - Легочная гипертензия с ТПГ > 15 мм рт. ст. или ОЛСС > 6 ед. Вуда, рефрактерная к медикаментозной терапии (NO, силденафил) и/или механической поддержке - Нарушение функции внешнего дыхания ($\text{ОФВ}_1 < 1$ л/мин) - Хроническая почечная/печеночная недостаточность в стадии декомпенсации	
Относительные противопоказания	
- Возраст > 65 лет при отсутствии сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития осложнений во время операции и после нее - Острая тромбоэмболия легочной артерии - Ожирение II–III ст. - Заболевания печени/почек; в стадии компенсации (клиренс креатинина < 25 мл/мин, уровень билирубина $> 2,5$ мг/дл, повышение уровня трансаминаз не более чем в 3 раза) - Онкологические заболевания кожи (кроме меланомы) в течение последних 5 лет - Сахарный диабет в стадии компенсации - Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения - Дивертикул в стадии обострения - Кахексия - Коагулопатия - Перенесенная инфекция < 1 мес (для гепатита, тяжелой пневмонии < 6 мес) - Эпизод острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	

не увеличена, при пальпации ее край мягкий безболезненный. Для исследования психоэмоционального состояния пациенту К. было предложен психологический тест HADS [6], по результатам которого данных за наличие тревоги и депрессии нет.

В оценке и сравнении электрокардиографии (ЭКГ) до и после операции также можно выявить значительные изменения (рис.).

В настоящий момент помимо вышеуказанной терапии больной постоянно принимает ацетилсалициловую

кислоту (Тромбо АСС) и периндоприл (Престариум), ивабрадин (Кораксан) для предупреждения приступов тахикардии.

Интерес настоящего наблюдения состоит в том, что в дебюте заболевание проявлялось артериальной гипертензией, видимо связанной с патологией почек. Клиническая картина ишемической болезни сердца манифестировала повторными инфарктами миокарда, осложнившимися аневризмой левого желудочка, синдромом Дресслера и вследствие этого тяжелой недостаточностью кровообращения. Таким обра-

зом, диагноз «дилатационная кардиомиопатия» был установлен лишь через 11 лет после дебюта клинических проявлений артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, тромбоэмболического синдрома, ХСН.

Обсуждение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — заболевание, поражающее миокард и характеризующееся выраженным расширением камер сердца, снижением систолической функции левого и правого желудочков, диастолической дисфункцией. Ежегодно регистрируется 5–8 случаев впервые выявленной дилатационной кардиомиопатии на 100 тыс. населения. Наиболее часто манифестация данного заболевания регистрируется в возрасте 30–45 лет. Этиология данного заболевания остается неизвестной, хотя большое значение придают наличию вирусного миокардита в анамнезе, отягощенной наследственности (в 40% случаев заболевание носит семейный характер), иммунологическим нарушениям. При подозрении ДКМП для подтверждения диагноза необходимо проведение ЭКГ, ЭХО-КГ, стресс ЭХО-КГ с добутамином, катетеризация сердца и ангиография, эндомиокардиальная биопсия. В большинстве случаев достаточно двух из всех перечисленных исследований, для того чтобы подтвердить у пациента наличие данного заболевания [7].

Количество пациентов, у которых выполнена пересадка сердца, неуклонно растет. После подобной операции качество жизни людей с ССЗ значительно улучшается, а также просматривается тенденция к снижению количества смертей от данной патологии как в мире, так и в нашей стране. Однако для большинства врачей терапевтической специализации многие вопросы относительно того, кому необходимо рекомендовать подобную операцию, а также заболеваний, ассоциированных с посттрансплантационным периодом, остаются открытыми [1, 8].

Привлекает также к себе внимание относительная редкость подобных больных в общеклинической практике работы участкового терапевта. В табл. 3 представлены основные показания и противопоказания для пересадки сердца.

В процессе наблюдения за пациентами следует помнить о возможных поздних осложнениях после пересадки сердца, таких как послеоперационная инфекция, развитие патологии коронарных

артерий, артериальная гипертензия и др. Также имеется вероятность развития хронического отторжения донорского органа. Все это требует высококвалифицированного регулярного наблюдения в центре, где проводилась трансплантация [9].

Патология коронарных артерий (ПКА) — основная причина смерти в посттрансплантационном периоде. Так как трансплантированное сердце денервировано, стенокардии обычно нет. Единственными проявлениями данной патологии могут быть лишь безболевого ишемия и внезапная сердечная смерть. При гистологическом исследовании в артериях сердца происходит прогрессирующая диффузная концентрическая гиперплазия гладких мышц и интимы. Исследования показывают, что при исходной ишемии донорского органа повышается риск поражения коронарных артерий. Для предупреждения подобных осложнений всем пациентам при обращении в поликлинику необходимо тщательное исследование сердца с целью ранней диагностики патологии коронарных артерий [2, 3, 10].

Инфекционные заболевания стоят на первом месте по частоте встречаемости у пациентов на всем протяжении всего посттрансплантационного периода. Среди них вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ), *Toxoplasma gondii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, *Aspergillus* spp., наиболее часто выявляемые микроорганизмы [2, 5].

ЦМВ остается главной причиной инфекционных заболеваний при пересадке сердца. Считается, что цитомегаловирус играет важную роль в ускоренном развитии ПКА и реакции отторжения. С целью профилактики этого назначается соответствующая терапия в течение длительного времени. У всех пациентов исследуется плазма крови методом полимеразной цепной реакции для выявления ДНК вируса. Чаще всего кандидозы и аспергилезы являются этиологическим фактором развития тяжелой пневмонии [5].

Различные неоплазии, чаще опухоли кожи и лимфопролиферативные заболевания, остаются серьезной проблемой у пациентов в посттрансплантационном периоде. Через 8 лет после трансплантации у 25% пациентов встречаются карциномы эпителия [9]. Основной теорией развития подобных патологий считается длительный прием иммуносупрессивных препаратов. Носительство ЦМВ

и ВЭБ возможно играет роль в опухолевой трансформации тканей [2, 4].

Всем пациентам с пересаженным сердцем, при обращении за медицинской помощью в поликлинику по любым вопросам, необходим тщательный осмотр кожных покровов с обязательной биопсией подозрительных образований, а также исследование лимфатической системы, с последующей консультацией гематологом, если это необходимо [3].

После трансплантации помимо новых болезней возможно прогрессирование уже существующих заболеваний. Так, у 75% пациентов развивается АГ в течение первого года после операции. Это число возрастает до 95% за последующие пять лет. Почечная недостаточность (ПН), возникающая после трансплантации сердца, развивается вследствие постоянного приема циклоспорина А. Около 2–3% пациентов, перенесших такую операцию, нуждается в диализе, а в конечном счете, в необходимости трансплантации почки. Гиперлипидемия встречается у 85% больных подобного профиля. У 35% пациентов развивается сахарный диабет через 2–5 лет после трансплантации. Это, возможно, происходит за счет постоянной терапии иммуносупрессивными препаратами, стимулирующими глюконеогенез. Кроме того, вследствие приема данной терапии может развиваться остеопороз, некроз бедра и другие заболевания опорно-двигательного аппарата, а также неврологические нарушения, эпилепсия и очаговые неврологические приступы [9].

Тем не менее, посттрансплантационная медикаментозная терапия назначается пациентам по витальным показаниям и ее отмена по каким-либо причинам или нарушение приема могут иметь фатальные последствия. Ни один из клинических специалистов, помимо врача-трансплантолога, не может вносить в нее какие-либо изменения. Значительные усилия сейчас прилагаются к разработке оптимальных режимов иммуносупрессии, где нежелательные лекарственные реакции в виде указанных выше заболеваний были бы нивелированы настолько, насколько это возможно. Именно поэтому важен прицельный осмотр указанных органов и систем у всех пациентов с пересадкой сердца в анамнезе для выявления и исключения специфических посттрансплантационных осложнений [8].

Заключение

Таким образом, на данный момент пересадка донорского сердца стала методом выбо-

ра у большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в стадии декомпенсации. Количество пациентов, у которых такая операция уже проведена, увеличивается с каждым годом. Несмотря на то, что трансплантация сердца и медикаментозная терапия после нее несут большое количество осложнений, такая процедура значительно повышает качество жизни (по нашим наблюдениям) и ее продолжительность. Для предупреждения и выявления различных заболеваний, ассоциированных с операцией трансплантации сердца, очень важна грамотность медицинского персонала, в первую очередь терапевтического профиля, т.к. пациенты чаще всего обращаются за помощью к врачам этой специальности.

Следует отметить, что проблема трансплантации органов затрагивает многие аспекты, включая этические, и является не только медицинской, но и общесоциальной. ■

Литература

1. Фролова Э. Б., Якушев М. Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 2. С. 87–93.
2. Toyoda Y., Guy T. S., Kashem A. Present status and future perspectives of heart transplantation // Circulation Journal. 2013. V. 77, № 5. P. 1097–1110.
3. Shah M. R. et al. Heart transplantation research in the next decade—a goal to achieving evidence-based outcomes: national heart, lung, and blood institute working group // Journal of the American College of Cardiology. 2012. V. 59, № 14. P. 1263–1269.
4. Национальные клинические рекомендации: трансплантация сердца / Под ред. С. В. Готье и др. М.: Российское трансплантологическое общество, 2013. С. 93.
5. Ensor C. R. et al. Induction immunosuppression for orthotopic heart transplantation: a review // Progress in Transplantation. 2009. V. 19, № 4. P. 333–341.
6. Zigmond A. S., Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983. V. 67. P. 361–370. Адаптирована Дробизевым М. Ю., 1993.
7. Сабиров Л. Ф. и др. Дилатационная кардиомиопатия // Вестник современной клинической медицины. 2012. Т. 5, № 3. С. 56–63.
8. Radovancević B., Frazier O. H. Heart transplantation: approaching a new century // Texas Heart Institute Journal. 1999. V. 26, № 1. P. 60–70.
9. Hetzer R., Delmo Walter E. M. Trends and outcomes in heart transplantation: the Berlin experience // HSR Proceeding in Intensive Care Cardiovascular Anesthesia. 2013. V. 5, № 2. P. 76–80.
10. Kaufman B. D., Shaddy R. E. Immunologic considerations in heart transplantation for congenital heart disease // Current Cardiology Reviews. 2011. V. 7, № 2. P. 67–71.

Таблица

Зоны распространения спазмолитического эффекта и выбор препарата*

Зоны действия	Но-шпа	Папаверин	Бускопан	Мебеверин	Дицетел	Спазмомен	Гимекромон (Одестон)	Тримебутин
Желудок	—	+	++	—	+	+	—	++
Желчевыводящие пути	+++	+	++	++	++	++	++	++
Сфинктер Одди	+++	+	++	+	++	+	++++	++
Кишечник	+++	++	+	+++	++	++	—	+++
Мочевыводящие пути	+++	+	+/-	—	+/-	+/-	—	—
Матка	++	+	—	—	—	—	—	—
Сосуды	+	++	—	—	—	—	—	—

* О. Н. Минушкин. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога // Лечащий Врач. 2015. № 2.

Таблица

Профиль фармакологических лекарственных взаимодействий с участием различных ингибиторов протонной помпы*

Сопутствующий препарат	Эффект ингибитора протонной помпы на сопутствующий препарат				
	Эзомепразол	Лансопразол	Омепразол	Пантопразол	Рабепразол
Антациды	?	П/д	Нет	Нет	Нет
Феназон (Антипирин)	?	↑ клиренса	↓ клиренса	Нет	?
Кофеин	?	Нет	П/д	Нет	?
Карбамазепин	?	?	↓ клиренса	Нет	?
Оральные контрацептивы	?	П/д	?	Нет	?
Циклоспорин	?	?	П/д	Нет	?
Цинакальцет	?	?	?	Нет	?
Диазепам	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса	Нет	Нет**
Диклофенак	?	?	Нет	Нет	?
Дигоксин	?	?	↑ абсорбции	Нет***	↑ абсорбции
Этанол	?	Нет	Нет	Нет	?
Глибенкламид	?	?	?	Нет	?
Левотироксин	?	?	?	Нет	?
Метопролол	?	?	Нет	Нет	?
Напроксен	?	?	Нет	Нет	?
Нифедипин	?	?	↑ абсорбции ↓ клиренса	Нет****	?
Фенпрокоумон	?	?	↓ клиренса	Нет	?
Фенитоин	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса	Нет	Нет
Пироксикам	?	?	Нет	Нет	?
Такролимус	?	↓ клиренса	?	Нет	Нет
Теofilлин	?	П/д	Нет	Нет	Нет
Варфарин	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса**	Нет	Нет

** с десметиловым метаболитом диазепама эффект проявляется только на фоне дефицита CYP2C19; *** бета-ацетилдигоксин; **** только для нифедипина пролонгированного высвобождения; • П/д — противоречивые данные; ** только для R-варфарина; ? нет данных. Цит. с небольшими изменениями по: Антоненко О. М., 2009 [1].

* А. Н. Казюлин, И. Е. Калягин. Эффективность и безопасность пантопразола в лечении кислотозависимых заболеваний // Лечащий Врач. 2012. № 7.

Таблица

Лекарственные взаимодействия омепразола и пантопразола*

Препараты	Клиническая значимость лекарственного взаимодействия**		Механизм развития лекарственного взаимодействия
	С омепразолом	С пантопразолом	
Противовирусные (атазанавир, нелфинавир, рилпивирин)	B	B	Изменение абсорбции препаратов вследствие повышения pH в желудке
Метотрексат	B	B	Предположительно, снижение ренальной секреции препарата и его активного метаболита
Клопидогрель	B	C	Ингибирование CYP2C19
Циталопрам/эсциталопрам	B/C	-	Ингибирование CYP2C19
Диуретики, аминогликозиды, ионообменные смолы, амфотерицин В, цетуксимаб, циклоспорин, фоскарнет, пентамидин, такролимус	C	C	Гипомагниемия, вызываемая ингибитором протонной помпы и взаимодействующим с ним препаратом
Препараты железа, цефуроксим, цефподоксим, азолы (кетоконазол, итраконазол, позаконазол), противовирусные (индинавира сульфат, делавирдин, фосампренавир), ингибиторы протеинкиназ (эрлотиниб, gefitinib, lapatinib, nilotinib, dasatinib)	C	C	Изменение абсорбции препаратов вследствие повышения pH в желудке
Некоторые ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (аторвастатин, ловастатин, симвастатин)	C	C	Увеличение биодоступности статинов из-за снижения активности Р-гликопротеина и CYP3A4
Дигоксин	C	C	Изменение биодоступности из-за повышения pH в желудке, снижения активности Р-гликопротеина
Микофенолата мофетил	C	C	Не установлен

** Значимость: высокая (B), средняя (C), взаимодействие не установлено (-). При составлении данной таблицы варианты лекарственных взаимодействий с низкой клинической значимостью (H) не рассматривались (нитраты, салицилаты, нифедипин, хлорпропамид, ципрофлоксацин, фенobarbital, препараты сульфонилмочевины).

* С. Ю. Сереброва. Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии // Лечащий Врач. 2013. № 2

Схема развития гриппозной инфекции и алгоритм поэтапной терапии

Дезинтоксикационная терапия, антиоксиданты

Противовоспалительная терапия и жаропонижающая терапия

Противовирусная терапия

Антибактериальная терапия

72 ч	144 ч	240–336 ч
1–3 сутки Развитие первоначальных симптомов заболевания	3–6 сутки Период острой фазы	6–14 сутки Период развития осложнений или реконвалесценции
Тамифлю Арбидол Реленза Апротинины Препараты интерферона и его индукторы Ингибиторы ЦОГ Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты Дезинтоксикация Антиоксиданты	Тамифлю Арбидол Реленза Апротинины Ингибиторы ЦОГ Дезинтоксикация Антиоксиданты	Тамифлю Реленза Парамивир в/в Апротинины Ингибиторы ЦОГ Дезинтоксикация Антиоксиданты Антибактериальная терапия Респираторная поддержка Экстракорпоральная трансмембранная оксигенация крови

Грипп у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике.
Под ред. Чучалина А. Г., Сологуб Т. В. СПб, 2014, с. 49.

Эффективность пробиотиков и пробиотических продуктов в профилактике острых респираторных инфекций у детей и взрослых

С. В. Николаева¹, кандидат медицинских наук

Д. В. Усенко, доктор медицинских наук

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. Одним из перспективных направлений применения пробиотиков является укрепление противоинфекционной защиты. Проведен анализ клинических исследований, целью которых было изучение эффективности пробиотиков и пробиотических продуктов в профилактике острых респираторных инфекций у детей и взрослых.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, профилактика, пробиотики, пробиотические продукты.

Abstract. One of the most prospective directions in application of probiotics is infection protection strengthening. Analysis of clinical researches was done, and its purpose was to study the efficiency of probiotics and probiotic products for prevention of acute respiratory infections in children and adults.

Keywords: acute respiratory infections, prevention, probiotics, probiotic products.

Общеизвестно, что пробиотики благотворно влияют на здоровье человека — доказана клиническая эффективность пробиотиков и пробиотических продуктов в снижении риска развития острых кишечных инфекций, лечении непереносимости лактозы, антибиотик-ассоциированной диареи, атопических заболеваний, ротавирусного гастроэнтерита у детей, неспецифического язвенного колита, болезни Крона. Не меньший интерес вызывает и возможность использования пробиотиков и пробиотических продуктов в целях предупреждения развития распространенных инфекционных заболеваний (РИЗ) у детей и взрослых.

В настоящее время в числе РИЗ рассматриваются, прежде всего, острые респираторные инфекции (ОРИ). Эти инфекции являются наиболее распространенной патологией, затрагивают все возрастные группы населения, особенно детей младшего возраста, являются причиной 25–30% случаев вре-

менной нетрудоспособности у взрослых и до 60–80% пропусков школьных занятий у детей. Суммарный экономический ущерб от гриппа и острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) только в России, по некоторым данным, оценивается примерно в 40 млрд рублей в год. В данной ситуации особую актуальность приобретает совершенствование имеющихся мер профилактики ОРИ, в частности, использование штаммов пробиотиков и содержащих их пробиотических продуктов, доступных широким массам населения.

В последнее время все большее количество исследователей изучают потенциальный эффект определенных штаммов пробиотиков и пробиотических продуктов в качестве эффективных средств укрепления противоинфекционной защиты и коррекции иммунных нарушений. В этой связи определенный интерес вызывают клинические исследования, целью которых было изучение эффективности пробиотиков и пробиотических продуктов в профилактических и терапевтических программах при ОРИ у детей и взрослых (табл.).

Были включены 19 клинических исследований, в которых приняло участие 6330 человек. В 11 исследованиях

изучали эффективность использования пробиотиков и пробиотических продуктов в детской популяции (общее число участников 3550 детей в возрасте от 4 месяцев до 12 лет) и в восьми — среди взрослого населения (2780 пациентов). Продолжительность профилактического или лечебного приема пробиотиков колебалась от 3 недель до 7 месяцев, а время проведения исследований совпадало с сезонным подъемом заболеваемости ОРИ (как правило, зимний период). В 11 исследованиях проведена оценка эффективности препаратов *Lactobacillus* или пробиотических продуктов на их основе [1–11], в пяти — штаммов *Lactobacillus* в сочетании со штаммами *Bifidobacterium* [12, 14, 15, 17, 18], в одном — исследовали эффективность *Bacillus clausii* и в одном исследовании — синбиотик, содержащий штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а также фруктоолигосахарид. В 11 исследованиях пробиотические штаммы *Lactobacillus* входили в состав пробиотических продуктов [1–9, 11, 18], в том числе кисломолочного продукта Actimel [1–5]. Дизайн 18 из 19 исследований предусматривал наличие группы плацебо, пациенты которой полу-

¹ Контактная информация:
nikolaeva008@list.ru

Таблица

Клиническая эффективность пробиотиков				
	Число пациентов, возраст	Продолжительность приема, страна	Штамм пробиотика, форма приема	Результат исследования
[1]	360 взрослых старше 60 лет	3 недели Италия	Кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei</i> DN-114 001 Плацебо	Уменьшение длительности РИЗ (инфекций дыхательных путей и ЖКТ) на 20% или в среднем на 1 день
[2]	1072 пожилых 76 лет	3 месяца Франция	Кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei</i> DN-114 001 Плацебо	Сокращение средней (6,5 против 8 дней) и общей (7 против 8 дней) продолжительности эпизодов РИЗ, в основном за счет инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) и ринофарингита
[3]	399 детей 3–8 лет	6 недель Россия	Кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei</i> DN-114 001 Плацебо	Существенное сокращение числа респираторных инфекций на 44,5%; уменьшение тяжести течения острых респираторных заболеваний; уменьшение частоты использования антибиотиков (с 5% до 0,5%)
[4]	251 ребенок 3–12 лет	20 недель Испания	Кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei</i> DN-114 001 Плацебо	Уменьшение продолжительности заболеваний на 1 день; снижение на 17% частоты острых инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП — бронхит, пневмония) (32% против 49%).
[5]	638 детей 3–6 лет	90 дней США	Кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei</i> DN-114 001 Плацебо	Уменьшение частоты РИЗ на 19% в основном за счет инфекций ЖКТ
[6]	742 ребенка старше 1 года	На время лечения в стационаре Хорватия	Кисломолочный продукт, обогащенный <i>LGG</i> (в дозе 10^9 КОЕ) Плацебо	Уменьшение риска внутрибольничных инфекций ЖКТ (5,1% против 12%) и дыхательных путей (2,1% против 5,5%) у детей
[7]	281 ребенок 1–7 лет	3 мес Хорватия	Кисломолочный продукт, обогащенный <i>LGG</i> (в дозе 10^9 КОЕ) Плацебо	Снижение риска развития ИВДП (41,7% против 66,9%); снижение риска развития инфекций дыхательных путей длительностью более 3 дней (28,1% против 49,3%); уменьшение количества дней с симптомами респираторной инфекции (0 против 4 дней)
[8]	501 ребенок 2–6 лет	28 недель Финляндия	Молоко, обогащенное <i>LGG</i> Плацебо	Уменьшение количества дней с респираторными симптомами (4,7 против 5,7 дня в месяц)
[9]	571 ребенок 1–6 лет	7 месяцев Финляндия	Молоко, содержащее $5–10 \times 10^5$ КОЕ/мл <i>LGG</i> (ATCC 53103) Плацебо	Уменьшение длительности болезни (4,9 против 5,8 дня); числа детей, страдающих от респираторных инфекций с осложнениями и ИНДП, на 17%; уменьшение использования на 19% антибиотиков при ОРВИ
[10]	181 рабочий 18–65 лет	80 дней Швеция	<i>L. reuteri</i> Protectis (ATCC55730) 10^8 КОЕ Плацебо	Уменьшение частоты дней пребывания на больничном (0,4% против 0,9%)* и числа заболевших (10,6% против 26,4%)
[11]	57 и 85 средний возраст 74,5 и 67,7	8 и 12 недель Япония	Йогурт, ферментированный <i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> OLL1073R-1 Плацебо	Уменьшение риска заражения простудой в 2,6 раза; улучшение качества жизни. Увеличение активности естественных клеток-киллеров
[12]	201 ребенок 4–10 мес	12 недель Израиль	<i>B. lactis</i> (BB-12), <i>L. reuteri</i> (American Type Culture Collection 55730) Плацебо	Уменьшение количества и длительности (0,37, 0,15 и 0,59 дня) эпизодов диареи. Эти эффекты были более заметными с <i>L. Reuteri</i>
[13]	272 взрослых	12 недель Швеция	<i>L. plantarum</i> HEAL9 (DSM 15312), <i>Lactobacillus paracasei</i> 8700:2 (DSM 13434) 10^9 КОЕ Плацебо	Уменьшение количества (55% против 67%) и длительности эпизодов простуды (6,2 против 8,9 дня); снижение числа заболевших фарингитом
[14]	32 ребенка 3–5 лет	6 мес США	<i>L. acidophilus</i> NCFM + <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bi-07, <i>L. acidophilus</i> NCFM, Плацебо	Уменьшение частоты лихорадки (на 47,4% и 35,3% по сравнению с плацебо), кашля (на 62,1% и 41,4%), насморка (на 50,4% и 26,2%); уменьшение частоты использования антибиотиков (на 46,8% и 38,4%); сокращение дней пребывания дома по болезни (на 1,4 и 1,2 дня)
[15]	479 взрослых 18–67 лет	3 месяца Германия	Таблетки, содержащие <i>L. Gasseri</i> PA 16/8, <i>B. longum</i> SP 07/3, <i>B. Bifidum</i> MF 20/5 (5×10^7) Плацебо	Уменьшение длительности эпизодов простуды почти на 2 дня; уменьшение выраженности симптомов простуды
[16]	135 детей 3–7 лет	3 мес Италия	Препарат-синбиотик <i>L. helveticus</i> R0052, <i>B. infantis</i> R0033, <i>B. bifidum</i> R0071 и фруктоолигосахарид Плацебо	Уменьшение частоты возникновения РИЗ (ИВДП, ИНДП или ЖКТ) (51,6% против 68,5%). Уменьшение числа детей, пропускающих хотя бы один день занятий в школе (на 16,7%)
[17]	198 студентов 18–25 лет	12 недель США	Пробиотик, содержащий порошок (суточная доза минимум 1 млрд КОЕ каждого штамма: <i>L. rhamnosus</i> LGG® (<i>LGG</i> ®), <i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i> BB-12® (<i>BB-12</i> ®))	Уменьшение продолжительности ИВДП более чем на 2 дня; более легкое течение заболевания; сокращение частоты использования антибиотиков на 34%. Улучшение качества жизни во время заболевания. Незначительное уменьшение количества пропущенных учебных дней из-за болезни (в среднем на 0,2 дня)
[18]	46 пловчих 10–17 лет	8 недель Иран	Йогурт, содержащий 4×10^{10} КОЕ/мл <i>L. acidophilus</i> SPP, <i>L. delbrueckii</i> <i>bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Streptococcus salivarius thermophilus</i>	Уменьшение длительности одышки (2,4 против 4,4 дня); болей в ушах (0,5 против 1,6 дня). Уменьшение длительности респираторных инфекций (0,9 против 1,4 дня)
[19]	80 детей 3–6 лет	3 месяца Италия	<i>Bacillus clausii</i> Плацебо	Уменьшение длительности респираторных инфекций (11,7 против 14,37 дня)
Примечание. * Частота дней пребывания на больничном = (число зарегистрированных дней пребывания на больничном/общее количество рабочих дней) $\times 100\%$.				

чали либо плацебо-продукт питания с идентичными органолептическими характеристиками, но не содержащий пробиотиков и живых заквасочных культур, либо плацебо-препарат.

Десять клинических исследований изучали эффективность пробиотиков в отношении инфекций дыхательных путей, из них два были проведены среди здоровых взрослых [13, 15], одно — у профессиональных спортсменов (пловцы) [18], одно — у пожилых людей [11], пять у детей [7–9, 14, 19], одно среди студентов [17]. Девять исследований изучали эффективность пробиотиков в профилактике инфекций респираторного и желудочно-кишечного трактов (ЖКТ) [1–6, 10, 12, 16].

Данные о продолжительности эпизодов ОРИ были представлены в 12 клинических исследованиях [1, 2, 4, 8, 9, 12–15, 17–19]. Было установлено существенное укорочение длительности заболевания в группах участников, получавших пробиотик, и эта разница составляла от одного до 2,7 дня. При этом в исследованиях, проведенных в детской популяции, разница между группами получавших и не получавших пробиотик в продолжительности заболевания была менее вариабельна и составила примерно один день. В ряде исследований [4, 5, 9, 13, 14, 16] было выявлено снижение на 18–20% частоты инфекционных заболеваний (в основном за счет инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) (фарингита, ларингита, отита, синусита, ринита). Кроме того, было установлено положительное влияние пробиотиков на тяжесть течения ОРИ, что в свою очередь приводило к сокращению частоты использования антибиотиков [3, 9, 14, 17].

Данные о частоте временной нетрудоспособности у взрослых и пропусках школьных занятий у детей из-за ОРИ были представлены в четырех исследованиях [10, 14, 16, 17]. Результаты показали, что употребление пробиотиков способствовало сокращению числа заболевших в среднем на 16% и снижению количества дней отсутствия на занятиях из-за болезни на один день по сравнению с участниками, принимавшими плацебо. Регулярное употребление пробиотиков способствовало уменьшению выраженности симптомов ОРИ и улучшению качества жизни, что также может свидетельствовать в пользу приема пробиотиков [11, 17].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о положительном влиянии употребления препаратов пробиотиков и пробиотических про-

дуктов на продолжительность, частоту и тяжесть респираторных инфекций. Их регулярное употребление в период сезонного подъема заболеваемости способствовало сокращению частоты возникновения ОРИ, уменьшению их продолжительности и тяжести течения, значительному сокращению количества дней пропусков занятий в детских садах/школах и отсутствия на рабочем месте по сравнению с приемом плацебо. Можно также утверждать, что улучшение течения ОРИ, даже на один день, будет весьма полезным и экономически выгодным не только для человека, но и для здравоохранения в целом. ■

Литература

1. Turchet P., Laurenzano M., Auboiron S., Antone J. M. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study // *J Nutr Heal Agin*. 2003; 2 (7): 75–77.
2. Tondou F., Lacoïn F., Schrezenmeir J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial // *Br J Nutr*. 2010; 103 (1): 58–68.
3. Горелов А. В., Усенко Д. В. Влияние пробиотического продукта «Актимел» на состояние здоровья детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2003; (2): 4: 87–90.
4. Cobo Sanz J. M., Mateos J. A., Munoz Conejo A. Effect of *Lactobacillus casei* on the incidence of infectious conditions in children // *Nutr Hosp*. 2006; 21 (4): 547–551.
5. Merenstein D., Murphy M., Fokar A., Hernandez R. K., Park H., Nsouli H., Sanders M. E., Davis B. A., Niborski V., Tondou F., Shara N. M. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial // *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64 (7): 669–677.
6. Hojsak I., Abdović S., Szajewska H., Milosević M., Krznarić Z., Kolacek S. *Lactobacillus GG* in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections // *Pediatrics*. 2010; 125 (5): e1171–1177.
7. Hojsak I., Snovak N., Abdović S., Szajewska H., Misak Z., Kolacek S. *Lactobacillus GG* in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin Nutr*. 2010; 29 (3): 312–316.
8. Kumpu M., Kekkonen R. A., Kautiainen H., Järvenpää S., Kristo A., Huovinen P., Pitkäranta A., Korpela R., Hatakka K. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus GG* and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66 (9): 1020–1023.
9. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J. H., Poussa T., Näse L., Saxelin M., Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial // *BMJ*. 2001; 322 (7298): 1327.
10. Tubelius P., Stan V., Zachrisson A. Increasing workplace healthiness with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: a randomised, double-blind placebo-controlled study // *Environ Health*. 2005; 4: 25.
11. Makino S., Ikegami S., Kume A., Horiuchi H., Sasaki H., Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* OLL1073 R-1 // *Br J Nutr*. 2010; 104 (7): 998–1006.
12. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents // *Pediatrics*. 2005; 115 (1): 5–9.
13. Berggren A., Lazou Ahrén I., Larsson N., Önnings G. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections // *Eur J Nutr*. 2011; 50 (3): 203–210.
14. Leyer G. J., Li S., Mubasher M. E., Reifer C., Ouwehand A. C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children // *Pediatrics*. 2009; 124 (2): e172–179.
15. De Vrese M., Winkler P., Rautenberg P., Harder T., Noah C., Laue C., Ott S., Hampe J., Schreiber S., Heller K., Schrezenmeir J. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial // *Clin Nutr*. 2005; 24 (4): 481–491.
16. Cazzola M., Pham-Thi N., Kerihuel J. C., Durand H., Bohbot S. Efficacy of a synbiotic supplementation in the prevention of common winter diseases in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // *Ther Adv Respir Dis*. 2010; 4 (5): 271–278.
17. Smith T. J., Rigassio-Radler D., Denmark R., Haley T., Touger-Decker R. Effect of *Lactobacillus rhamnosus LGG®* and *Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12®* on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections // *Br J Nutr*. 2013; 109 (11): 1999–2007.
18. Nahid Salarkia, Leili Ghadami, Farid Zaeri, Leila Sabaghian Rad. Effects of probiotic yogurt on performance, respiratory and digestive systems of young adult female endurance swimmers: a randomized controlled trial // *Med J Islam Repub Iran*. 2013; 27 (3): 141–146.
19. Marseglia G. L., Tosca M., Cirillo I., Licari A., Leone M., Marseglia A., Castellazzi A. M., Ciprandi G. Efficacy of *Bacillus clausii* spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study // *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3 (1): 13–17.

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

L.Casei Imunitass

(Lactobacillus casei DN 114001)



Рекомендовано Российским
научным обществом
иммунологов

**ЕЖЕДНЕВНАЯ
ПОМОЩЬ
ИММУНИТЕТУ**

Bifidobacterium Actiregularis

(Bifidobacterium animalis DN 173010)



Рекомендовано Российской
гастроэнтерологической
ассоциацией

**ЕСТЕСТВЕННАЯ
ПОМОЩЬ
ПИЩЕВАРЕНИЮ**

Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога

О. Н. Минушкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ УНМЦ УДП РФ, Москва

Резюме. Существует несколько вариантов синдрома после холецистэктомии, и они формируются вследствие различных функциональных расстройств, прямо или косвенно ведущих к нарушению пассажа желчи. Эти расстройства являются факторами риска дисфункции сфинктера Одди и ее поддержания. От их наличия зависит лечебный подход и выбор фармакотерапии.

Ключевые слова: синдром после холецистэктомии, дисфункция сфинктера Одди, лечение.

Abstract. Improvements to the secondary level of arterial hypertension prevention system were suggested. These improvements make it possible to prevent the disease, or at least to move its occurrence to the later age.

Keywords: arterial hypertension, early diagnostics, young persons, prevention.

Проблема рецидивирующих болей, которые развиваются или возобновляются после холецистэктомии, в историческом плане появилась недавно, как недавно была проведена и первая холецистэктомия — в 1882 г. немецким хирургом С. Langebuch. Тогда же он сформировал концепцию, которая позволила провести эту операцию: «Желчный пузырь должен быть удален не потому, что он содержит камни, а потому, что он их продуцирует». Привлекательность этой концепции заключается в том, что она создает ложное представление о лечебном действии удаления желчного пузыря, а не о тех издержках, к которым приводит болезнь и которые вынуждают удалять очень важный в функциональном отношении орган. Уже через 40 лет от начала оперативного удаления желчного пузыря стало понятно, что далеко не у всех больных наблюдается улучшение (у части больных боли сохраняются, у части появляются новые ощущения, которые ухудшают качество жизни). В 1926 г. [1] французский хирург Малли-Ги предложил термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС), в который вкладывались чисто хирургические аспекты (хирургическая травма протоковой системы печени; оставление длинной культы пузырного протока, операции

в «остром периоде» болезни и др.). Сам опыт того времени (6000 холецистэктомий), когда потребовалось провести 497 повторных операций (что составило 8,1%), привел к пониманию того, что даже в чисто хирургическом понятии ПХЭС является неоднородным. Кроме хирургической неоднородности начали фиксироваться функциональные расстройства, основанные не на хирургических ошибках, а на самой операции [1]. Стало ясно, что часть причин связана с недостаточным предоперационным обследованием больных и после операции клинические проявления возвращаются вновь, часть проявлений усугублялась, появлялись новые. Статистика последнего времени (Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И., 2011 [7]) показывает, что только у 46,7% оперированных больных наступает улучшение, у 25% операция не приносит облегчения, а у 28% фиксируется возврат приступов [7]. ПХЭС начал все более принимать общемедицинское значение, и в его изучение начали вовлекаться не только хирурги, но и гастроэнтерологи и терапевты [2–4]. С сегодняшних позиций «постхолецистэктомический синдром» является собирательным понятием, которое объединяет самые различные патологические состояния, прямо или косвенно возникающие после холецистэктомии и подчас не имеющие причинной связи с отсутствием у больного желчного пузыря, но сопровождающиеся хронической повторяющейся болью без четкого

источника [5, 6]. В то же время Римский консенсус II (1999 г.) предлагает рассматривать постхолецистэктомический синдром как сугубо функциональное расстройство, характеризующееся дисфункцией сфинктера Одди (ДСО), обусловленное нарушениями его сократительной функции, затрудняющими нормальный отток желчи в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий.

С этого времени начинается новый (терапевтический) период в изучении ПХЭС и успехи в его лечении начинают в значительной мере зависеть от фармакотерапевтических воздействий.

Из чего складывается и чем объясняется физиология движения желчи:

При наличии желчного пузыря

- печеночной секрецией;
- ритмичной деятельностью сфинктеров терминального отдела общего желчного протока;
- нормальной работой сфинктера желчного пузыря;
- нормальной работой клапана пузырного протока;
- всасывательной функцией слизистой желчного пузыря и протоков.

Все эти анатомо-функциональные образования участвуют в формировании (формируют) градиент давления, который является двигателем желчи. Движение желчи по протоковой системе зависит также от фазы пищеварения:

- вне фазы пищеварения желчь поступает в желчный пузырь в момент

закрытия сфинктера Одди (СО), при этом небольшими порциями поступает и в двенадцатиперстную кишку, поэтому СО закрыт непостоянно;

- в фазу пищеварения СО открывается, желчный пузырь сокращается и желчь поступает в двенадцатиперстную кишку, участвуя в эмульсации жиров и активации пищеварительных ферментов, запуская внутрипросветное пищеварение [8, 9].

С удалением желчного пузыря из системы, формирующей градиент давления, исключается очень важное звено этой важной (в значительной мере) саморегулирующейся системы и вся система начинает функционировать по законам патофизиологии.

Основные патогенетические звенья представлены следующими положениями:

1. Необходимым условием, обеспечивающим местную саморегуляцию, является наличие СО и желчного пузыря.
2. При отсутствии желчного пузыря (холецистэктомия) процесс регуляции и саморегуляции нарушается, основным саморегулирующим образованием становится СО, который при отсутствии желчного пузыря проявляет постоянную готовность к дисфункции.
3. Работа СО в значительной мере начинает зависеть от градиента давления (печень, протоки, дуоденум).
4. При низком тоне СО желчь постоянно сбрасывается в дуоденум и в короткие сроки развивается хроническая билиарная недостаточность с расстройством пищеварения жиров.
5. У части больных СО проявляет склонность к спазму, что формирует болевую симптоматику (приступообразную, постоянную).
6. В разные периоды времени дисфункция СО может носить разный характер и формировать различную клиническую симптоматику.
7. У части больных в разные сроки после холецистэктомии формируется синдром избыточного бактериального роста (СИБР), приводящий к дуоденальной гипертензии, изменяющий градиент давления и пассаж желчи (с застоем в протоках).
8. У части больных дуоденальная гипертензия развивается в связи с хронической билиарной недостаточностью и расстройством кишечного пищеварения, приводящим к кишечному гипертонусу.

9. У части больных нарушение тонуса кишечника и абдоминальная гипертензия приводят к дуоденожелудочному рефлюксу и рефлюкс-гастриту.

Исходя из вышеизложенного и рекомендаций Римского консенсуса II и III, который рекомендовал рассматривать ПХЭС как следствие дисфункции сфинктера Одди, можно выделить следующие варианты ПХЭС:

- спастический вариант;
- вариант с недостаточностью СО, хронической билиарной недостаточностью и нарушением пищеварения жиров;
- вариант с СИБР, дуоденальной гипертензией, ДСО, застоем желчи в протоках;
- вариант с дисфункцией СО, с хронической билиарной недостаточностью, нарушением пищеварения жиров, кишечной гипертензией, спазмом СО;
- то же с дуоденожелудочным рефлюксом, рефлюкс-гастритом [9].

Исходя из вышеизложенного и опираясь на рекомендации Римского консенсуса II и III, рекомендации общества гастроэнтерологов, мы предложили в 2012 году собственное определение ПХЭС.

ПХЭС следует трактовать как функциональное расстройство, развивающееся после холецистэктомии и в значительной степени связанное с дисфункцией сфинктера Одди не только билиарного, но и панкреатического типа. ПХЭС включает также и другие функциональные расстройства (дуоденостаз, хроническую билиарную недостаточность, синдром избыточного бактериального роста, функциональные кишечные расстройства, дуоденогастральный рефлюкс).

С нашей точки зрения это определение имеет большее практическое значение, так как четко определяет характер лечения и позволяет все факторы, влияющие на формирование ПХЭС, разделить на две основные группы:

1. Способствующие (дисфункция сфинктера Одди).
2. Разрешающие:
 - синдром избыточного бактериального роста;
 - дуоденальную гипертензию;
 - хроническую билиарную недостаточность;
 - кишечную и абдоминальную гипертензию;
 - дуоденогастральный рефлюкс.

Выделение этих факторов позволяет максимально адекватно составить программу обследования, сформулировать диагноз и назначить лечение.

Статистика

- Ежегодно в мире на желчных путях производится около 2,5 млн плановых и экстренных операций.
- В США ежегодно проводится 600 000 холецистэктомий.
- В России до 2012 года проводилось 340 000 холецистэктомий. В последние 2 года производится по 500 000 холецистэктомий.
- Постхолецистэктомический синдром развивается у 5–40% оперированных больных (и то, и другое правильно и зависит от времени формирования групп, от характера операций) [10].

Приведенные статистические данные очень важны, т.к. они, к сожалению, свидетельствуют о росте операций по поводу желчнокаменной болезни, что, в свою очередь, приводит к росту числа больных, страдающих ПХЭС.

Так как основным фактором, способствующим формированию ПХЭС, является дисфункция СО, то мы бы хотели в настоящем сообщении представить рекомендации Римского консенсуса II и III по этому расстройству. Римский консенсус II (2002) предлагает выделять два клинических типа ДСО:

- билиарный;
- панкреатический.

Билиарный тип имеет три подтипа.

Первый характеризуется приступом болей в правом подреберье (с иррадиацией и без) в сочетании с тремя следующими признаками:

- а) подъем АСТ и (или) ЩФ в 2 и более раза при двукратном измерении (во время приступа);
- б) замедленное выделение контрастного вещества при эндоскопической ретроградной панкреатохолецистографии (ЭРПХГ) (более 45 минут);
- в) расширение общего желчного протока более 12 мм.

Второй — приступ болей с одним или двумя признаками.

Третий характеризуется только приступами боли.

Панкреатический тип ДСО может быть представлен классическим панкреатитом с эпигастральными болями и повышением сывороточной амилазы и липазы. При менее выраженных формах боли есть, но нет повышения ферментов.

Таблица 1

Определение степени билиарной недостаточности

Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Дебит холевой кислоты, ммоль/час после раздражителя		
0,6–1,2	0,1–0,5	< 0,1

В тех случаях, когда ЭРПХГ исключает отсутствие стриктурной патологии, показана манометрия билиарного и панкреатического сфинктеров.

Римский консенсус III (2006) сохранил основные типы дисфункции, но рекомендовал исключить инструментальные исследования как более опасные, чем сама патология (ЭРПХГ, манометрия).

В связи с этим в диагностический спектр исследований должны входить:

- трансабдоминальная ультрасонография;
- эзогастроуденоскопия с прицельным осмотром ФС;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) с оценкой функционального состояния СО (пищевая и фармакологическая пробы);
- эндоскопическая ультрасонография;
- динамическая эхография;
- динамическая холецистография с Т 99;
- водородный тест;
- рентгенологическое исследование (при подозрении на синдром гастродуоденостаза, клиническим проявлением которого является тяжесть и боли в эпигастральной области с возможной иррадиацией как в правое, так и левое подреберье, чувство тошноты, быстрого насыщения, рвота, приносящая облегчение).

Рентгенологически фиксируется увеличение в объеме желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, нарушение эвакуации из желудка, преимущественно за счет низкого мышечного тонуса его. Просвет луковицы 12-перстной кишки расширен, замедленно продвижение контраста, фиксируется обратный заброс содержимого из 12-перстной кишки в желудок, перистальтика вялая, пропульсивная способность резко снижена [11].

Установление билиарной недостаточности. Билиарная недостаточность (БН) — это симптомокомплекс нарушения пищеварения, развивающийся либо вследствие уменьшения продукции желчи и желчных кислот, либо вследствие невосполнимых потерь желчных кислот. БН регистрируется путем измерения количества желчи и уменьшения желчных

кислот, поступающих в кишечник за 1 час после введения раздражителя.

Для больных после холецистэктомии мы предложили динамическую ультрасонографию с пищевой нагрузкой. Техника ее выполнения следующая.

- Производится поиск и определение диаметра общего желчного протока (ОЖП) натощак.
- Дается пищевая нагрузка: 20 грамм сливочного масла, сыр, сладкий чай — 6,5 г/сахара, белый хлеб.
- Через 30 минут после пищевой нагрузки производится поиск и определение диаметра ОЖП.
- Через 1 час после пищевой нагрузки повторно — поиск и определение диаметра ОЖП.
- Фиксируются также клинические симптомы, их появление, нарастание, длительность или их отсутствие. Все эти данные заносятся в протокол исследования [8].

Трактовка результатов исследования:

Через 30 минут после пищевой нагрузки.

1. Расширение холедоха после пищевой нагрузки может свидетельствовать либо о спазме СО, либо об органическом стенозе.
2. Сокращение диаметра холедоха свидетельствует о нормальном функционировании СО (увеличение синтеза желчи после пищевой нагрузки изменяет градиент давления, и СО открывается — физиологическая реакция).
3. Отсутствие колебаний диаметра холедоха после пищевой нагрузки может свидетельствовать либо о гипотонии СО, либо о СО в связи со спазмическим процессом. Через 60 минут после пищевой нагрузки:
4. Расширение протока нарастает, появляется и усиливается боль. Это, скорее всего, является свидетельством стеноза СО.
5. Сохраняется исходный диаметр холедоха, или имеющееся расширение сохраняется без пар (подтверждает п. 2 — нормально функционирующий СО).
6. Сохраненный исходный диаметр холедоха.

Это исследование вполне отвечает требованиям Римского консенсуса III (чтобы само исследование было не опаснее той патологии, которое диагностируется) и дает информацию, достаточную для принятия лечебного решения.

После установления (подозрения) на наличие хронической билиарной недостаточности определяется ее степень. Характеристика представлена в табл. 1.

Важность этого определения связана с физиологической ролью желчи в пищеварении.

1. Нейтрализация кислой пищевой кашицы, поступающей из желудка в 12-перстную кишку.
2. Активация кишечных и панкреатических ферментов.
3. Эмульгация жиров, благодаря чему действие липазы осуществляется на большей поверхности.
4. Активация липазы, что способствует гидролизу и всасыванию компонентов переваривания жиров.
5. Облегчает растворение в воде и всасывание растворимых в жирах витаминов А, D, Е, К.
6. С желчью из крови выводится билирубин, холестерин, продукты обмена половых гормонов, щитовидной железы и надпочечников.
7. Активация перистальтики кишечника.
8. Экскретирует соли тяжелых металлов, яды, лекарственные и др. вещества.

Так как проведение дуоденального зондирования после холецистэктомии связано с техническими трудностями, можно в этой трактовке опираться на клинические эквиваленты, представленные в табл. 2.

Наш опыт диагностики и лечения больных ПХЭС

Изучено 140 больных, у которых сохранились, появились, усилились, изменились боли в правом подреберье, эпигастральной области или левом подреберье в разные сроки после холецистэктомии (от 6 месяцев до 19 лет, преимущественно женщины 110/30, возраст от 19 до 74 лет). Характер обследования представлен выше.

В результате проведенного исследования было установлено:

- 60 больных имели либо спазм СО, либо его недостаточность (по преобладающему клинику-инструментальному симптомокомплексу);

- 50 больных имели преобладающую несостоятельность СО с хронической билиарной недостаточностью;
- у 20 больных кроме ДСО фиксировался гастродуоденостаз и СИБР;
- 40 больных — ДСО, билиарная недостаточность, расстройство пищеварения (преимущественно жиров), дисфункция кишечника с повышением внутрибрюшного давления, гастродуоденостаз, рефлюкс-гастрит.

Результаты исследований и анализ клинических проявлений позволили поставить следующие диагнозы (в рамках одной нозологии — ПХЭС).

1. Постхолецистэктомический синдром: спастическая дисфункция сфинктера Одди.
2. Постхолецистэктомический синдром: гипокинезия сфинктера Одди, хроническая билиарная недостаточность I, II, III ст.
3. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди (билиарного 1, 2, 3; дуоденогастростаз, синдром избыточного бактериального роста 1-й, 2-й, 3-й ст.).
4. Постхолецистэктомический синдром: ДСО (билиарного типа), хроническая билиарная недостаточность, расстройство пищеварения (преимущественно жиров), кишечное функциональное расстройство с преобладанием гипертензии, дуоденостаз.
5. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди с преобладанием гиперкинезии, дуоденогастростаз, рефлюкс-гастрит.

После того как диагноз поставлен и расшифрован его патогенез, назначается лечение, общие принципы которого могут быть сведены к следующим положениям.

1. **Диетотерапия рассматривается как важный компонент лечения.** По срокам — диета раннего послеоперационного периода: дробное 6-разовое питание с последним приемом пищи перед сном, ограничение жиров, добавление в рацион продуктов, содержащих клетчатку, овощи и фрукты должны быть термически обработаны. Диета периода функциональной адаптации сохраняет дробность питания с восстановлением имевшихся ограничений. Диета периода некомпенсированной билиарной недостаточности и нарушенного пищеварения жиров. Необходимо

Таблица 2
Клиническая характеристика степеней тяжести билиарной недостаточности

Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,6–1,2 ммоль/час	Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,1–0,5 ммоль/час	Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах < 0,1 ммоль/час
Небольшие боли, дискомфорт, чувство тяжести в правом подреберье и эпигастриальной области	Боли и чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье носят постоянный, выраженный характер	Вся симптоматика носит крайне выраженный характер
Ухудшение аппетита, легкое похудание, непереносимость жирной пищи	Выраженная слабость. Быстрая утомляемость. Астения	Выраженные нарушения гомеостаза. Угнетение жизненно важных функций
Хронические запоры, пневматоз кишечника	Выраженное снижение аппетита, похудание, непереносимость жирной пищи	Выраженные признаки авитаминоза. Изменения костной ткани. Ахолические кровотечения
Незначительно выраженная гемералопия	Хронические запоры (стул 1 раз в 3–4 дня), выраженный метеоризм	Встречается при длительном частичном или полном истечении желчи наружу при желчных свищах и отсутствии заместительной терапии. У больных с декомпенсированными циррозами печени и тяжело протекающих гепатитах с резко выраженной активностью
В сыворотке крови снижено содержание жирорастворимых витаминов А, D, Е, К и группы В	Появляются клинические симптомы гиповитаминоза жирорастворимых витаминов и витаминов группы В. Гемералопия	
Периодическая стеаторея	Постоянная стеаторея	

восстановление жиров в рационе в сочетании с восполнением желчных кислот и ферментов.

2. **Фармакотерапия зависит от формы и выраженности ПХЭС** (при этом принимаются в расчет как основная, так и ассоциированная симптоматика):

- антихолинергические средства;
- нитраты;
- блокаторы кальциевых каналов;
- миотропные спазмолитики;
- «регуляторы моторики»;
- противовоспалительная (преимущественно антибиотиками, антибактериальные препараты — невсасывающиеся при установлении СИБР);
- препараты урсодезоксихолевой кислоты (при установлении хронической билиарной недостаточности (ХБН), доза которых зависит от степени ХБН);
- ферментные препараты (при нарушении пищеварения, преимущественно жиров).

3. **Терапия должна быть перманентной** (продолжительность, интенсивность вырабатываются индивидуально).

Собственные данные

Первые 2 варианта ПХЭС — 60 больных (30 мужчин, 30 женщин), возраст от 20 до 77 лет. Сроки холецистэктомии от 6 месяцев до 19 лет. Все больные имели боли в правом подреберье

или эпигастриальной области, связанные с приемом пищи. Боли возникали в разные сроки после холецистэктомии, у 3 больных носили прогрессирующий характер (у части больных боли носили приступообразный характер, у части были постоянными, ноющими, усиливающимися после еды).

Больным проведено УЗИ органов брюшной полости (с пищевой нагрузкой), при этом установлено, что у 23 больных холедох 1,1–1,2 см; у 37 больных холедох был 0,5–0,6 см.

Результаты исследования ОЖП после пищевой нагрузки:

А) через 30 минут	Б) через 60 минут
1 — 25 больных	4 — 4 больных
2 — 21 больной	5 — 34 больных
3 — 14 больных	6 — 22 больных

Таким образом, спазм сфинктера Одди или его органический стеноз констатирован у 38 больных, что составило 60,38%, у остальных 22 больных — недостаточность сфинктера Одди. У этой группы больных отсутствовали признаки гастродуоденального стаза и СИБР. Следует отметить, что склонность СО к спазму характерна для больных в ранние сроки после холецистэктомии (ранний период после операции — 1-й год и начальный период адаптации 1–3 года, в последующие годы чаще фиксировалась недостаточность СО).

Таблица 3

Зоны распространения спазмолитического эффекта и выбор препарата

Зоны действия	Но-шпа	Папаверин	Бускопан	Мебеверин	Дицетел	Спазмомен	Гимекромон (Одестон)	Тримебутин
Желудок	—	+	++	—	+	+	—	++
Желчевыводящие пути	+++	+	++	++	++	++	++	++
Сфинктер Одди	+++	+	++	+	++	+	++++	++
Кишечник	+++	++	+	+++	++	++	—	+++
Мочевыводящие пути	+++	+	+/-	—	+/-	+/-	—	—
Матка	++	+	—	—	—	—	—	—
Сосуды	+	++	—	—	—	—	—	—

Лечение больных с 1-м вариантом**ПХЭС — спастическим****Выбор миотропного спазмолитика**

Характеристика препаратов, обладающих спазмолитическим эффектом действия, представлена в табл. 3. В ней же представлена зона распространения эффекта, что немаловажно для лечения, так как препарат должен характеризоваться максимально селективным эффектом.

Как видно из представленной таблицы, таким эффектом обладает гимекромон (Одестон).

Одестон (гимекромон) является синтетическим аналогом умбеалоферина, обнаруженного в плодах аниса и фенхеля, которые используются как спазмолитики (папавериноподобный эффект). Второй эффект связан с его взаимоотношением с холецистокинином (на желчный пузырь и протоки влияет как антагонист, на сфинктер Одди оказывает синергический эффект).

Исходная доза Одестона была 200 мг (1 табл.) х 3 раза с возможным повышением дозы до 1200 мг/сутки, продолжительность курса лечения составила 3 недели (в виде монотерапии). У 34 больных боли значительно уменьшились в течение 1-й недели лечения, 11 больных в последующем потребовали увеличения дозы препарата до 800–1000 мг/сутки. У 4 больных несмотря на проводимое лечение боли сохранялись. Отсутствие эффекта было расценено как следствие органического стеноза. Им было проведено контрастное исследование билиарных протоков, установлен стеноз СО (или терминального отдела холедоха), проведена папиллосфинктеротомия с эффектом.

Эти данные позволили заключить, что:

1. УЗИ с пищевой нагрузкой у больных после холецистэктомии позволяет установить тип ДСО и выбрать адекватный спазмолитик.

2. Одестон является по отношению к СО селективным спазмолитиком и максимально эффективен для лечения 1-го типа ПХЭС (спастического).

3. Отсутствие эффекта лечения Одестон является основанием для контрастного исследования билиарных протоков с целью установления органического стеноза и его степени и последующего хирургического лечения.

Лечение больных со 2-м вариантом**ПХЭС(гипокинетическая дисфункция****СО и хроническая билиарная недостаточность)**

В эту группу вошли 22 больных, у которых кроме гипокинезии СО и ХБН отсутствовали признаки расстройства пищеварения, СИБР и гастродуоденостаз. В качестве лечения использовался регулятор моторики Итомед (Чехия), механизм действия которого заключается в блокаде D2-рецепторов и блокаде холинэстеразы (потенцируя тем самым действие ацетилхолина). Действуя на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, он влияет на градиент давления, восстанавливая пассаж желчи и повышая тонус СО. В качестве восполнения желчных кислот использован Урсосан — препарат урсодезоксихолиевой кислоты (УРДХ) (Чехия, Про-Мед). Суточная доза Итомеда 50 мг х 3 раза, доза Урсосана зависела от степени билиарной недостаточности (легкую степень имели 7 больных — они получали 500 мг/сутки, среднюю степень билиарной недостаточности имели 15 больных — доза Урсосана 750 мг/сутки, которую они получали в один прием на ночь). Продолжительность курса лечения — 3 недели.

В результате проведенного лечения боли (чувство дискомфорта в эпигастальной области и правом подреберье) были купированы к 10-му дню

лечения. Больные, получавшие 750 мг Урсосана, имели эффект в те же сроки, но он характеризовался большей стабильностью.

Обсуждение. Учитывая невозможность изменить анатомо-функциональную ситуацию и несостоятельность СО, к терапии «регуляторами моторики» следует прибегать тогда, когда появляются боли. Продолжительность их приема должна определяться стабильностью купирования болей. Билиарная недостаточность требует постоянного восполнения препаратами желчных кислот. Настоящий период времени характеризуется отработкой доз и продолжительности приема. Нами изучаются подобные варианты (10 дней каждого месяца, месяц каждого квартала, постоянный прием небольших доз 250–500 мг/сутки). Каждая из этих схем может оказаться достаточной для конкретного больного. Критерием эффективности лечения является отсутствие прогрессирования билиарной недостаточности и отсутствия признаков нарушения пищеварения жиров.

Лечение больных с 3-м вариантом ПХЭС

Дисфункция СО (по преобладающему компоненту), дуоденогастростаз, СИБР. Группу наблюдения составили 40 больных (преимущественно женщины 30/10), возраст от 40 до 70 лет. В качестве базисной терапии использован Альфа нормикс в суточной дозе 200–400 мг (каждые 8–12 часов), доза препарата и продолжительность лечения зависели от степени выраженности СИБР (1-я, 2-я, 3-я степень), продолжительность лечения 7–10 дней. Контроль за эффективностью лечения осуществляли с помощью водородного теста. Удобством теста является быстрота получения ответа. Так как дисфункция СО носила разнонаправленный характер, в качестве регулятора моторики был использован Тримедат (тримебутин), который относится к группе опийных пепти-

ОДЕСТОН®

УНИКАЛЬНЫЙ* ЖЕЛЧЕГОННЫЙ ПРЕПАРАТ
СЕЛЕКТИВНЫЙ СПАЗМОЛИТИК



НОВЫЕ ФОРМЫ ВЫПУСКА
ОДЕСТОН 20 И 100 ТАБЛЕТОК

** В ДОПОЛНЕНИЕ К ОДЕСТОНУ 50 ТАБЛЕТОК

ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ:



- Желчегонное
- Спазмолитическое
- Профилактическое

* Единственный гимекромон в России по данным IMS, январь 2015г.

www.odeston.ru

РЕКЛАМА. Рег.з. № П N015046/01 от 01.07.2014г.

дов и является агонистом периферических μ -, δ - и κ -опиатных рецепторов. Так как эти рецепторы формируют разнонаправленные эффекты, то общий эффект носит регулирующий характер. В этом варианте ПХЭС объектами воздействия являются ДСО, дуоденогастростаз, формируемый и поддерживаемый СИБР. Кроме того, препарат изменяет висцеральную чувствительность, что немаловажно в лечении функциональных расстройств. Суточная доза Тримедата составила 600 мг (3 таблетки). Общая продолжительность лечения 3 недели.

Эффективность: боли, чувство дискомфорта, быстрое насыщение, вздутие верхней части живота и расстройства стула были купированы в течение 10 дней. Быстрота наступления эффекта зависела от купирования СИБР, который, по всей вероятности, поддерживал гастродуоденостаз и провизировал ДСО.

Таким образом, базисным препаратом в лечении 3-го варианта является невсасывающий антибиотик (Альфа нормикс), который купирует микробную контаминацию в желудке и 12-перстной кишке и способствует купированию гастродуоденостаза. В качестве средства, восстанавливающего моторику, могут использоваться «регуляторы моторики», а препаратом выбора является Тримедат, восстанавливающий тонус СО и верхних отделов ЖКТ.

Водородный тест проводили сотрудники кафедры Логинов В.А. и Кручинина М.А.

Лечение больных с 4-м вариантом ПХЭС

ДСО, хроническая билиарная недостаточность, расстройство пищеварения (преимущественно жиров), дуоденогастростаз, кишечное функциональное расстройство с преобладанием гиперкинезии.

Группу наблюдаемых составили 20 больных. Комплекс используемых препаратов: Дюспаталин 600 мг/сутки (мебеверин гидрохлорид, достоинством которого является преимущественное влияние на тонус кишечника, без существенного влияния на перистальтическую активность); Урсосан — 500–750 мг/сутки; Пангрол — ферментный препарат, содержащий 10000 и 25000 ЕД липазы (мы использовали 25000 × 3 раза в каждый прием пищи). Нормализация кишечной микрофлоры, достаточное ферментное и «желчно-кислотное возмещение» привели к восстановлению

давления в желудке и 12-перстной кишке и восстановлению тонуса СО. В последующем поддерживающее лечение препаратами УДХК и ферментными препаратами должно носить перманентный характер. Это устраняет факторы риска ДСО и предотвращает рецидив болей в эпигастрии и правом подреберье. Достаточной поддерживающей дозой Пангрولا является 10000 ЕД, а Урсосана 500 мг/сутки с отработкой ритма приема.

Лечение больных 5-м вариантом ПХЭС

ДСО, дуоденогастростаз, рефлюкс-гастрит.

Под нашим наблюдением находилось 20 больных. Этот вариант, кроме принятых обследований, требует изучения кислотопродуцирующей функции желудка (достаточно эндоскопической рН-метрии) и при установлении гиперсекреции — введения в комплекс лечения, включающего регуляторы моторики Тримедат, Итомед, Урсосан, еще и блокаторы желудочной секреции. Базисным препаратом в данной ситуации является Урсосан, который, с одной стороны, возмещает недостаток желчных кислот, а с другой — переводит синтез желчных кислот на увеличение продукции нетоксичных, так как основными повреждающими факторами являются забрасываемые в желудок желчные кислоты, лизолецитин и ферменты поджелудочной железы. Эффект лечения (устранение болей и желудочной диспепсии фиксируется к концу 1-й недели лечения). В качестве поддерживающей терапии используют препараты УДХК.

Общее заключение

Нужно согласиться с заключением Римского консенсуса II и III, что в основе развития ПХЭС лежит дисфункция сфинктера Одди. Основой этой дисфункции является удаление желчного пузыря — органа, очень важного в функциональном отношении. Хирургические погрешности в операции вряд ли могут лежать в основе ПХЭС, так как они не имеют прямого отношения к нарушению функции СО, поддерживающего градиент давления и нормальный пассаж желчи по протоковой системе. Также к этому не имеют прямого отношения и болезни, развившиеся до операции.

Наши материалы показывают, что существует несколько вариантов ПХЭС (мы выделили 5), и они формируются вследствие различных функциональных расстройств, прямо или

косвенно ведущих к нарушению пассажа желчи (это гастродуоденостаз, расстройство пищеварения, дискинезия, дисфункция кишечника, СИБР, рефлюкс-гастрит). Эти расстройства являются факторами риска ДСО и ее поддержания. От их наличия зависит лечебный подход, выбор фармакотерапии, наиболее адекватно купирующей обострение ПХЭС.

По существу, работа по изучению терапевтических подходов ПХЭС и лечению только началась, ее необходимо продолжать, активизировать с надеждой получить желаемый эффект. ■

Литература

1. Малле-Гу П. Ж. Кестелс П. Ж. Синдром после холецистэктомии. М., 1973.
2. Лазебник Л. Б., Конанев М. И., Ежова Т. Б. Сравнительное исследование качества жизни у больных желчекаменной болезнью и постхолецистэктомный синдром. Мат-лы 5-го Славяно-Балтийского научного форума, СПб, Гастро-2003, с. 93.
3. Ковалев А. И., Соколов А. А., Аккуратова А. Ю. Постхолецистэктомический синдром: причины. Тактика хирургического лечения // Новости хирургии. 2011, т. 19, № 1, с. 20–21.
4. Ильченко А. А. Почему холецистэктомия не всегда улучшает качество жизни? // Фарматека. 2012, 17, с. 23–29.
5. Циммерман Я. С., Куисман Т. Г. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему // Клиническая медицина. 2006, № 8, с. 4–11.
6. Шептулин А. А. Римские критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: спорные и нерешенные вопросы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005, № 4, с. 70–74.
7. Звинцева Т. Д., Шаргород И. И. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди // Ліки України. 2011, № 2, с. 100–106.
8. Мишушкин О. Н., Максимов В. А. Билиарно-печеночная дисфункция. Методическое пособие. М., 2008.
9. Мишушкин О. Н. Применение препарата «Одестон» в клинической практике, М., 2014.
10. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Бельцевич Д. Г. Желчекаменная болезнь. М., 1998.
11. Соколов Л. К., Мишушкин О. Н., Саврастов В. М., Терновой С. К. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. М., 1987.
12. Максимов В. А. и др. Билиарная недостаточность. М., 2008. С. 232.

Новый подход к повышению эффективности ингибиторов протонной помпы у больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Д. С. Бордин, доктор медицинских наук

ЦНИИГ ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва

Резюме. Ингибиторы протонной помпы наиболее эффективны для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики декслансопразола в форме капсул с модифицированным высвобождением улучшают контроль кислотопродукции при однократном дозировании вне связи с приемом пищи.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, декслансопразол, технология двойного высвобождения.

Abstract. Proton pump inhibitors are the most efficient for treatment of gastroesophageal reflux disease. Characteristics of pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole in the form of capsules with modified release improve acid-production control in single batching, regardless of the meal.

Keywords: proton pump inhibitors, gastroesophageal reflux disease, dexlansoprazole, binary release technology.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. ГЭРБ проявляется широким спектром пищеводных (прежде всего, изжогой и регургитацией) и внепищеводных симптомов (ассоциированные с рефлюксом бронхиальная астма, кашель, ларингит и др.). Осложнениями ГЭРБ являются рефлюкс-эзофагит, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода [1]. Распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в городах России 11,3–14,3% [2]. В странах Западной Европы она колеблется от 10% в Испании и Великобритании до 17% в Швеции, в США — от 13% до 29% [3]. В основе патогенеза ГЭРБ лежат моторные нарушения, ведущие к дисфункции антирефлюксных механизмов и возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса, источником которого является «кислотный карман» — слой небуферизованной кислоты, образующийся на поверхности содержимого желудка после приема пищи [4].

Появление ингибиторов протонной помпы (ИПП) произвело революцию в лечении кислотозависимых

заболеваний. Они признаны наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ [5].

Эффект ИПП при ГЭРБ основан на подавлении кислотопродукции желудка, в результате которого уменьшается объем и снижается повреждающий потенциал «кислотного кармана», что создает условия для купирования симптомов и заживления поврежденной слизистой оболочки пищевода [6]. Вероятность устранения изжоги возрастает по мере угнетения секреции соляной кислоты, что определяет преимущества ИПП перед блокаторами H_2 -рецепторов и прокинетиками (ОР изжоги при назначении прокинетиков 0,86; 95% ДИ 0,73–1,01; блокаторов H_2 -рецепторов — 0,77; 95% ДИ 0,60–0,99; ИПП — 0,37; 95% ДИ 0,32–0,44) [7]. Четырехнедельный прием ИПП обеспечивает заживление рефлюкс-эзофагита у 90% больных [8]. ИПП наиболее эффективны для поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ [9].

Вместе с тем все более существенной проблемой становится неэффективность ИПП. Принято считать, что стандартные дозы ИПП не обеспечивают полного разрешения симптомов у 10–40% больных. Неэффективность объясняется влиянием множества факторов, среди которых недостаточное подавление кислотопродукции, связанное с особенностями фармакокинетики ИПП, и проблемы комплаенса — несоблюдение больным рекомендаций врача по дозе и времени приема ИПП [10, 11].

Секрецию соляной кислоты осуществляют париетальные клетки слизистой оболочки желудка. Ключевую роль при этом играет фермент H^+/K^+ -АТФаза (протонная помпа), который осуществляет электронейтральный обмен внутриклеточных ионов H^+ на внеклеточные ионы K^+ против градиента концентраций, превышающий 10^5 . Транспорт ионов против столь высокого градиента концентраций происходит при значительных затратах энергии аденозинтрифосфата (АТФ), которые и обеспечивает H^+/K^+ -АТФаза [12].

ИПП необратимо блокируют активные протонные помпы [13]. Протонные помпы становятся активными только после встраивания в мембрану секреторного канальца париетальной клетки в ответ на стимуляцию. Оптимальным считается прием ИПП за 30 мин до приема пищи, что позволяет обеспечить максимальную концентрацию препарата в крови в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей. Такой режим приема соблюдают лишь 46% больных. Среди пациентов, нарушающих оптимальный режим приема ИПП, значительная часть больных принимает лекарство более чем за час до еды (39%), после еды (30%), перед сном (28%) или по необходимости (3%), что снижает эффективность лечения [14]. Однако и в случае оптимального приема ИПП клетка сохраняет значительный запас неактивных помп, около 25% которых ежедневно

синтезируется. В первый прием ИПП ингибируются те протонные помпы, которые активны в данный момент, во второй прием — те, которые стали активными после приема первой дозы, и так далее. Этот процесс циклично повторяется до достижения динамического равновесия, когда в среднем к третьему дню приема ИПП заблокированными оказываются примерно 70% помп [15].

Все традиционные ИПП обладают относительно коротким периодом полувыведения из плазмы крови (1–2 часа) и ограниченное время находятся в системном кровотоке [16]. Поэтому при однократном приеме системное воздействие ИПП постепенно снижается, по истечении суток циркулирующие молекулы ИПП в плазме отсутствуют, а секреция кислоты восстанавливается за счет активации новых помп [17]. Кроме того, период обновления помп у всех людей разный, и если он короткий, контроль кислотопродукции обеспечить труднее [18]. По этим причинам первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, а у большинства пациентов в течение первых 2 дней лечения изжога не уменьшается [19]. Показано, что существенное преимущество в скорости купирования изжоги и улучшения качества жизни больных на первой неделе лечения, в период достижения оптимального антисекреторного эффекта ИПП, имеет комбинированная терапия ИПП и альгинатами [20].

Антисекреторные эффекты стандартных доз ИПП при длительном лечении сопоставимы [21]. Повышение эффективности терапии возможно при увеличении длительности нахождения ИПП в системном кровотоке, для достижения которой предложен ряд подходов [22]. Один из них — увеличить разовую дозу при применении препарата 1 раз в день. Однако существующие ИПП обеспечивают почти максимальное подавление активных протонных помп, поэтому увеличение разовой дозы недостаточно для повышения продолжительности контроля секреции желудка и прироста клинического эффекта [23]. Консенсус по лечению ГЭРБ Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association, AGA) рекомендует в случае неэффективности лечения ИПП один раз в день увеличить кратность приема ИПП до двух раз в день [24]. Однако увеличение кратности приема снижает приверженность режиму лечения [25]. Кроме того,

по данным наблюдательных исследований, длительное применение ИПП в высоких дозах может быть ассоциировано с повышенным риском остеопороза, переломов бедра и позвоночника, избыточного бактериального роста, колита, вызванного *Clostridium difficile*, и внебольничной пневмонии, а также увеличивает стоимость лечения [26, 27]. Поэтому предпочтительно назначение препарата один раз в день, что определяет потребность в ИПП, обладающем лучшими фармакокинетическими/фармакодинамическими характеристиками [28].

Одним из решений этой задачи стало создание энантиомеров ИПП, первый из которых эзомепразол — S-изомер омепразола. Более медленный метаболизм, чем у R-омепразола, обеспечивает его высокую концентрацию в плазме [29] и значительно более выраженное подавление кислотопродукции эзомепразолом в дозе 40 мг, чем омепразол в дозе 20 мг, лансопризол 30 мг, рабепразол 20 мг или пантопризол 40 мг [30]. Это объясняет клинические преимущества эзомепразола у больных ГЭРБ, у которых, несмотря на прием стандартной дозы ИПП в течение 8 недель, сохранялись симптомы. При замене ИПП на эзомепразол в дозе 40 мг было получено достоверное уменьшение частоты возникновения и выраженности изжоги, регургитации и боли в эпигастрии [31]. При этом время с $\text{pH} > 4$ в желудке после однократного приема эзомепразола составило только 58,43% суток, а период полувыведения эзомепразола из плазмы не отличается от других ИПП [32]. Следовательно, создание самой по себе энантиомерной формы может быть недостаточно для обеспечения длительного контроля секреции кислоты, необходимого для достижения оптимального эффекта.

Изучаются новые ИПП, обладающие большей мощностью и более длительными периодами полувыведения. Так, исследования тенаопразола у здоровых добровольцев показали, что это вещество на основе, отличной от бензимидазола, имеет более длительный период полувыведения (приблизительно 8 часов после однократного и 14 — после многократного применения), что приводит к примерно 20-кратному увеличению площади под кривой «концентрация/время» (AUC), и оказывает более выраженный ингибиторный эффект [33].

Повышение эффективности ИПП возможно за счет добавления компонентов,

стимулирующих активацию протонных помп, что повышает скорость достижения эффекта и устраняет необходимость приема за 20–30 минут до еды. Так, омепразол немедленного высвобождения (Омез® Инста) представляет собой комбинацию из порошка омепразола без энтерального покрытия и гидрокарбоната натрия, который защищает действующее вещество от разрушения при контакте с соляной кислотой. Быстрое развитие эффекта связано с активацией протонных помп через механизм обратной связи секреции соляной кислоты при повышении внутрижелудочного pH гидрокарбонатом натрия [34].

Более длительное нахождение ИПП в плазме крови можно обеспечить путем использования препаратов с модифицированным высвобождением. Оно реализовано в лекарственной форме декслансопризола, представляющего собой энантиомер лансопризола с модифицированным высвобождением. Лансопризол и его энантиомеры не отличаются по их способности ингибировать протонные помпы. Вместе с тем R-энантиомер (декслансопризол) после приема лансопризола внутрь составляет 80% от его концентрации в крови, обеспечивает снижение выведения и в пять раз увеличивает системное воздействие по сравнению с капсулами с S-энантиомером [35]. Декслансопризол с модифицированным высвобождением представляет собой лекарственную форму декслансопризола, в котором используется новая технология двойного замедленного высвобождения. Использование технологии двойного высвобождения позволяет разделить высвобождение препарата в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) на два этапа, благодаря чему он длительно остается в плазме и ингибирует вновь активированные протонные помпы. Капсулы декслансопризола с технологией двойного высвобождения содержат смесь из двух типов гранул, каждый из которых обладает своим pH-зависимым профилем растворимости. Один тип гранул обеспечивает быстрое высвобождение препарата в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, гранулы второго типа высвобождаются в дистальном отделе тонкой кишки. В результате фармакокинетический профиль декслансопризола с использованием технологии двойного высвобождения характеризуется наличием двух пиков, в отличие от традиционных ИПП, для которых характерно наличие одного пика (рис. 1). Первый пик наблюдается через 1–2 часа после

применения препарата, что соответствует пику концентрации при приеме лансопризола (показатель t_{max}). Второй пик отмечается через 4–5 часов после приема декслансопризола [36]. Декслансопризол с использованием технологии двойного высвобождения характеризуется большей AUC и увеличением максимальной концентрации (C_{max}) при сравнении с лансопризолом. Средние значения C_{max} и AUC декслансопризола после одно- и многократного применения пропорциональны дозе препарата. Для декслансопризола средние значения AUC были в 3–7 раз выше, а средние значения C_{max} — в 1,5–3 раза выше, чем для лансопризола 30 мг.

Декслансопризол обеспечивал более длительное воздействие препарата по сравнению с лансопризолом 30 мг, о чем свидетельствует более позднее наступление t_{max} и существенное повышение концентрации препарата в плазме через 3–8 ч после его приема внутрь (рис. 2). Воздействие декслансопризола на 5 день сопоставимо с воздействием в 1-й день независимо от режима терапии, следовательно, фармакокинетика препарата после его приема внутрь не зависит от времени [37].

Следствием этого является удлинение среднего времени нахождения молекулы в системном кровотоке (MRT): для декслансопризола с использованием технологии двойного высвобождения от 5,6 до 6,4 часа, для традиционной лекарственной формы лансопризола с однократным высвобождением от 2,8 до 3,2 часа. Это указывает на то, что использование технологии двойного высвобождения позволяет повысить продолжительность воздействия за счет увеличения среднего времени всасывания [38]. Таким образом, декслансопризол с использованием технологии двойного высвобождения обладает улучшенным фармакодинамическим профилем по сравнению с традиционными системами доставки лекарств, обычно используемыми в лекарственных формах ИПП.

Более длительное поддержание концентрации декслансопризола в плазме обеспечивается его высвобождением на протяжении продолжительного времени, поскольку высвобождение препарата происходит в разных отделах ЖКТ в два этапа. Более длительное всасывание препарата не оказывало влияния на его период терминального полувыведения, а применение декслансопризола один раз в день не приводило к значимой кумуляции [37]. У пациентов, получавших декслансопризол на протяжении до 12 меся-

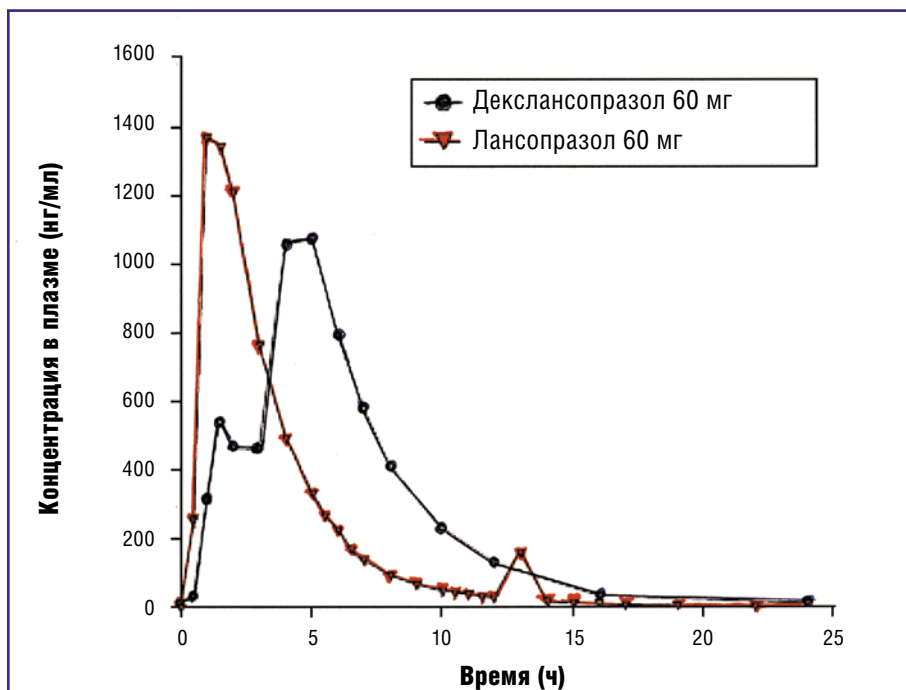


Рис. 1. График зависимости средней концентрации препарата в плазме от времени по результатам двух отдельных исследований по применению декслансопризола в дозе 60 мг и лансопризола в дозе 60 мг к 5-му дню у здоровых добровольцев. Первый подъем графика декслансопризола соответствует пику концентрации лансопризола, а время t_{max} сместилось приблизительно на 3 часа (адаптировано из Mayer M. D. и соавт., 2008) [36]

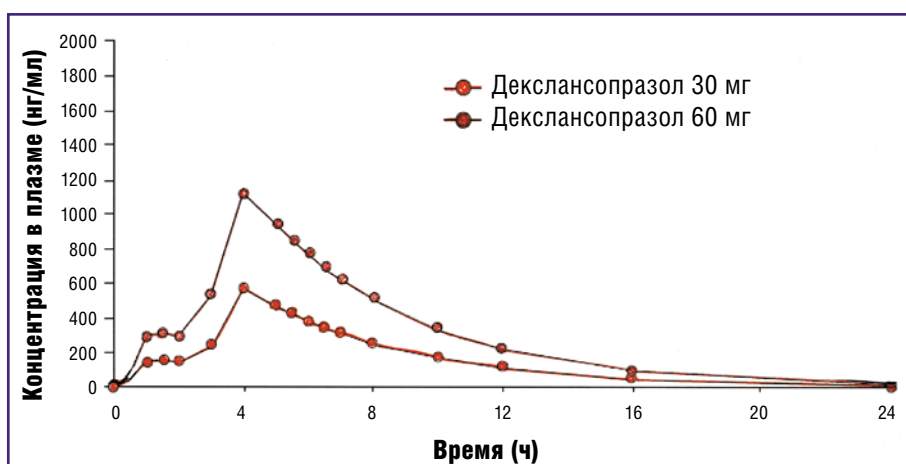
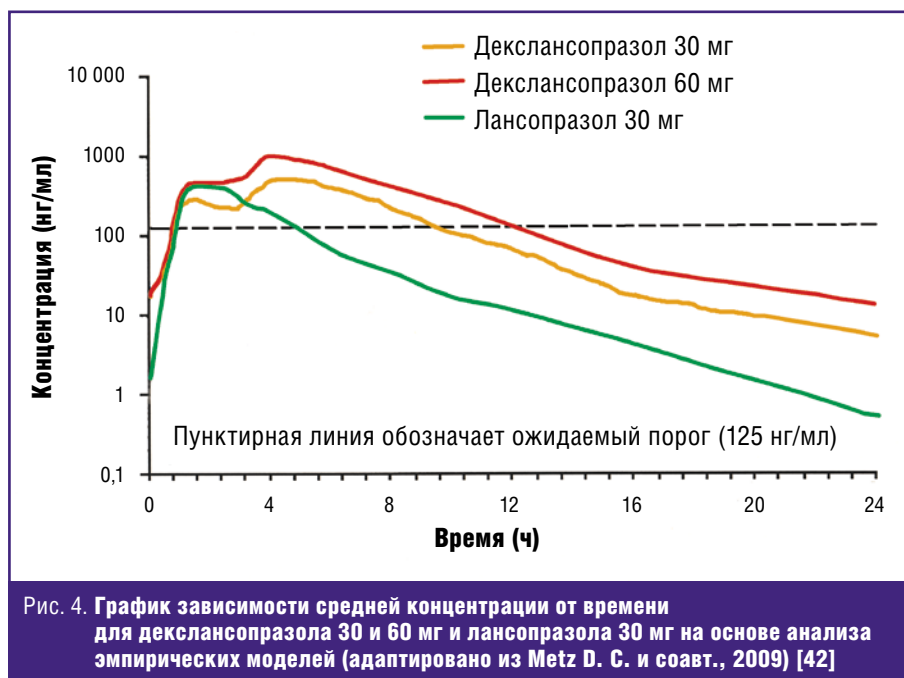
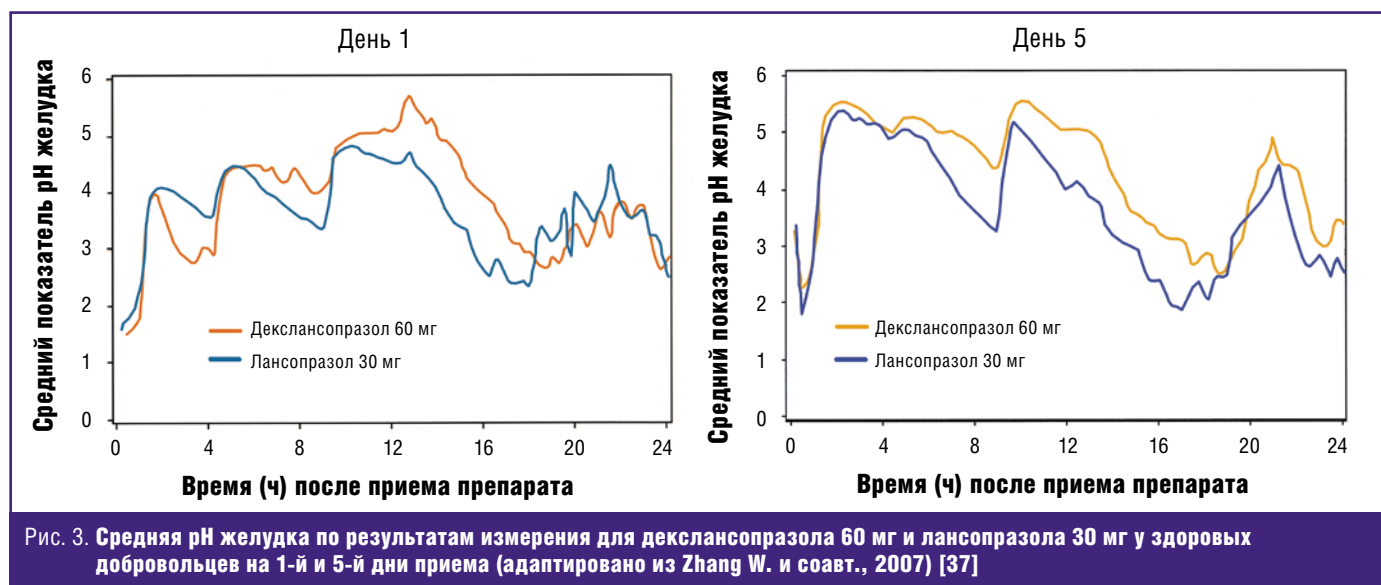


Рис. 2. Ожидаемые популяционные профили фармакокинетики декслансопризола 30 и 60 мг у пациентов после приема внутрь (адаптировано из Zhang W. и соавт., 2007) [37]

цев, наблюдалось повышение уровня гастрина сыворотки, характерное для ИПП, не зависевшее от дозы препарата [38]. Клинически значимых изменений лабораторных показателей, показателей жизнедеятельности и результатов биопсии желудка не наблюдалось [39].

Критерием клинической эффективности ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний являются среднее значение pH и процент времени с pH > 4 в теле желудка за 24 часа

после приема препарата. После приема внутрь декслансопризола с технологией двойного высвобождения были отмечены достоверно более высокие показатели pH среднего и времени с pH > 4, чем после приема лансопризола 30 мг (рис. 3). На 5-й день при применении декслансопризола отмечалось потенциально клинически значимое повышение среднего уровня pH (> 0,5) и доли времени с pH > 4 (более 10% за период от 16 до 24 часов). Таким образом, при использовании декслан-



сопразола воздействие и pH-контроль были длительнее по сравнению с лансопразолом 30 мг [40]. Эмпирические модели на основе информационных критериев Akaike позволяют оценить соотношение между долей времени, когда концентрация препарата в плазме остается выше пороговой, и долей времени, на протяжении которого pH больше 4 после многократного применения декслансопразола и лансопразола внутрь [40]. В соответствии с этим критерием пороговая концентрация должна составлять 125 нг/мл [41]. При применении декслансопразола в дозах от 30 мг концентрация препарата в плазме крови была выше пороговой в 2–3 раза дольше, чем при использовании лансопразола в дозе 30 мг (рис. 4).

Заключение

Появление ИПП установило новый стандарт лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Несмотря на их эффективность, важной проблемой стало появление случаев недостаточного ответа на лечение. Понимание ключевых механизмов неэффективности ИПП поставило задачу их преодоления, для чего потребовалось появление лекарственной формы, однократный прием которой вне зависимости от приема пищи позволил бы длительно контролировать кислотопродукцию желудка. Декслансопразол — препарат Дексилант®, в котором реализован новый метод доставки действующего вещества, позволяет решить некоторые проблемы ИПП с традиционным мето-

дом доставки и повысить клиническую эффективность [42]. Особенностью лекарственной формы декслансопразола с технологией двойного высвобождения является наличие двух пиков концентрации в плазме крови, в результате чего терапевтическая концентрация препарата сохраняется дольше по сравнению с традиционной лекарственной формой лансопразола, позволяя оптимизировать воздействие препарата на внутрижелудочный pH и улучшить клинический ответ на лечение. ■

Литература

1. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1900–1920.
2. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И., Абдулхаков Р. А., Бутков М. А., Еремина Е. Ю., Зинчук Л. И., Цуканов В. В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // *Терапевтический архив.* 2011; 1: 45–50.
3. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review // *Gut.* 2005; 54: 710–717.
4. Fletcher J., Wirz A., Young J., Vallance R., McColl K. E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // *Gastroenterology.* 2001; 121 (4): 775–783.
5. DeVault K. R., Castell D. O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 190–200.
6. Бордин Д. С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая

- мишень при гастроэзофагеальной рефлюкс-ной болезни // Терапевтический архив. 2014; 2: 76–80.
7. Van Pinxteren B., Numan M. E., Bonis P. A. et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2004; (4): CD002095.
 8. Holtmann G., Adam B., Liebrechts T. Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease-lifestyle advice and medication // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004; 20: 24–27.
 9. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 2009 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
 10. Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor // Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6: 393–400.
 11. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А., Фирсова Л. Д., Сильвестрова С. Ю. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // Терапевтический архив. 2012; 2: 16–21.
 12. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Пантопризол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний // Русский медицинский журнал. 2010; 28: 1749–1753.
 13. Sachs G., Shin J. M., Briving C., Wallmark B., Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1995; 35: 277–305.
 14. Gunaratnam N. T., Jessup T. P., Inadomi J. M., Lascewski D. P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease // Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23: 1473–1477.
 15. Sachs G., Shin J. M., Vagin O. et al. The gastric H, K ATPase as a drug target: past, present, and future // J. Clin. Gastroenterol. 2007; 41 (2): 226–242.
 16. Berardi R. R. A critical evaluation of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease // Am J Manag Care. 2000; 6 (9 Suppl): S491–505.
 17. 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.
 18. Metz D. C., Ferron G. M., Paul J. et al. Proton pump activation in stimulated parietal cells is regulated by gastric acid secretory capacity: a human study // J Clin Pharmacol. 2002; 42: 512–519.
 19. McQuaid K., Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний // Клин. гастроэнтерол. и гепатол (русское издание). 2008; 3: 184–192.
 20. Бордин Д. С., Янова О. Б., Березина О. И., Трейман Е. В. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: преимущества совместного приема // Врач. 2014; 10: 22–26.
 21. Horn J. R., Howden C. W. Review article: similarities and differences among delayed-release proton-pump inhibitor formulations // Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22 (Suppl 3): 20–24.
 22. Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease — where next? // Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22: 79–94.
 23. Bate C. M., Booth S. N., Crowe J. P., Hepworth-Jones B., Taylor M. D., Richardson P. D. Does 40 mg omeprazole daily offer additional benefit over 20 mg daily in patients requiring more than 4 weeks of treatment for symptomatic reflux oesophagitis? // Aliment Pharmacol Ther. 1993; 7: 501–507.
 24. Kahrilas P. J., Shaheen N. J., Vaezi M. F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2008; 135: 1383–1391.
 25. Claxton A. J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin Ther. 2001; 23: 1296–1310.
 26. Heidelbaugh J. J., Goldberg K. L., Inadomi J. M. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected] // Am J Gastroenterol. 2009; 104 (Suppl 2): S27–S32.
 27. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 9: 3–8.
 28. Hunt R. H. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005 // Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22 (suppl 3): 10–19.
 29. Abelo A., Andersson T. B., Antonsson M., Naudot A. K., Skanberg I., Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes // Drug Metab Dispos. 2000; 28: 966–972.
 30. Miner P., Katz P., Chen Y., Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2616–2620.
 31. Jones R., Patrikios T. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor // Int J Clin Pract. 2008; 62 (12): 1844–1850.
 32. Tonini M., DeGiorgio R., DePonti F. Novel therapeutic strategies in acid-related disorders // Expert Opin Ther Patents. 2003; 13: 639–649.
 33. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? // Dig Dis. 2006; 24: 11–46.
 34. Howden C. W. Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy — potential advantages // Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22 (Suppl 3): 25–30.
 35. Katsuki H., Yagi H., Arimori K. et al. Determination of R (+)- and S (-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans // Pharm Res. 1996; 13: 611–615.
 36. Mayer M. D., Vakily M., Witt G., Mulford D. J. The pharmacokinetics of TAK-390 MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis // Gastroenterology. 2008; 134 (4 suppl 1): A176.
 37. Zhang W., Wu J., Atkinson S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety evaluation of a single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified-release TAK-390 (TAK-390 MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects // Gastroenterology. 2007; 132 (suppl 52): A487.
 38. Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S., Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials // Curr Med Res Opin. 2009; 25: 627–638.
 39. Metz D. C., Howden C. W., Perez M. C., Larsen L. M., O'Neil J., Atkinson S. N. Clinical Trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis // Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29: 742–754.
 40. Akaike H. A new look at the statistical model identification // IEEE Transactions on Automatic Control. 1974; 19: 716–723.
 41. Wu J., Vakily M., Witt G., Mulford D. TAK-390 MR vs. lansoprazole (LAN) for maintenance of drug concentration above a threshold which corresponds to higher% time pH > 4 // Am J Gastroenterol. 2007; 102 (suppl 2): S124.
 42. Metz D. C., Vakily M., Dixit T., Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy // Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29 (9): 928–937.

Уменьшение количества *Helicobacter pylori* с помощью *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648

Андреас Бусяхн*

Дженс Джордан[#]

Хейдрун Мелинг**

Катерина Хольц***

Стефани Ария***

Кристиан Ланг***, ¹, доктор наук, профессор

* *HealthTwIST GmbH*, Берлин, Германия

** Экспериментально-исследовательский клинический центр,
Charité Campus Berlin-Buch (CCB), Берлин, Германия

*** *ORGANOBALANCE GmbH*, Берлин, Германия

[#] *Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover*, Ганновер, Германия

Резюме. *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 специфически коагрегирует с *Helicobacter pylori* in vitro и сохраняет активность даже после лиофилизации. Оценена потенциальная возможность снижения уровня обсемененности *H. pylori* у здоровых, но инфицированных взрослых людей с помощью DSMZ17648.

Ключевые слова. *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus reuteri*, уреазный дыхательный тест.

Abstract. *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) DSMZ17648 specifically co-aggregates *H. pylori* in vitro and was shown to reduce ¹³C urea breath test in vivo. In this pilot study, we tried to replicate previous findings in an independent sample and to evaluate effects of spray-drying vs. freeze-drying of cultures. A single-blinded, placebo-controlled study was done in 22 *H. pylori* positive, asymptomatic adults.

Keywords: *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus reuteri*, urea breath test.

Несмотря на то, что в течение длительного времени считалось, что микроорганизмы не выживают в желудке, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) регулярно обнаруживают у пациентов с язвенной болезнью. Она выделяет фермент уреазу, с помощью которого разрушает (гидролизует) мочевины, в результате чего образуется аммиак. Этот механизм в сочетании с подвижностью бактерии и способностью прикрепляться к слизистой оболочке позволяет ей выживать в кислой среде желудка. Присутствие и воздействие *H. pylori* связывают с несколькими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, включая язвы и рак желудка [1]. У инфицированных людей концентрация *H. pylori* составляет приблизительно от 10⁴ до 10⁷ колониеобразующих единиц (КОЕ) на грамм слизистой оболочки желудка [2]. Инфицирование *H. pylori* может привести к воспалительной реакции, увеличению объема

вырабатываемой желудочной кислоты и гастритам типа В. Очевидна зависимость между уровнем колонизации желудка *H. pylori* и вероятностью появления симптомов/обострения заболевания [3]. При нормальной барьерной функции слизистой оболочки желудка инфицирование *H. pylori* часто приводит только к небольшому сопутствующему воспалению. В случае хронического проявления могут образовываться хронические опухоли, о чем свидетельствует лимфома MALT-типа [4]. Лечение первичной инфекции оказывает терапевтический эффект на вторичные заболевания.

Генетические факторы риска также влияют на патологические процессы при инфицировании *H. pylori* [5–7]. Исследования семей и близнецов позволяют предположить наличие взаимосвязи между вероятностью инфицирования и генотипом. Более того, реакция на инфекцию частично передается по наследству, это второй важный фактор риска для здоровья. Способность справляться со стрессом как поведенческий фактор риска развития рака желудка также передается

по наследству [8]. Так как инфекция очень часто передается от родителей к детям в детстве [9], должна приниматься во внимание комплексная взаимосвязь с генотипом и окружающей средой: дети родителей с генетическими факторами риска могут унаследовать эти генетические факторы риска и в то же время имеют более высокую вероятность инфицирования в связи с повышенным воздействием факторов окружающей среды. Этот замкнутый круг может быть разорван лечением родителей на ранней стадии.

Чтобы уменьшить влияние генетических факторов, настоящее исследование по проверке концепции частично проводилось на близнецах, так как в этом случае генетическая среда контролируется, но основной целью исследования было изучение воздействия *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 на инфицированных взрослых людей. В настоящее время единственным методом терапевтического лечения инфекции является эрадикационная терапия патогенных микроорганизмов с использованием комбинации блокаторов протонного насоса

¹ Контактная информация:
lang@organobalance.com

с несколькими антибиотиками. Этот комплексный подход имеет высокий риск нежелательных лекарственных реакций. Более того, такая терапия рекомендуется при острых гастритах или сильно выраженных симптомах, таких как язва желудка. Поэтому для пациентов, инфицированных *H. pylori*, но еще не имеющих патологий с клинической точки зрения, на данный момент не найдены средства терапевтического лечения [10]. Рост устойчивости *H. pylori* к антибактериальным препаратам и увеличивающиеся сроки эрадикационной терапии наглядно свидетельствуют о необходимости разработки альтернативного метода лечения или способов профилактики. Были предприняты попытки повысить эффективность терапии путем добавления приема *Lactobacillus acidophilus* к стандартной трехкомпонентной эрадикационной терапии, но они не дали каких-либо значимых результатов [11].

Мы выбрали штамм *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 путем скрининга сотен штаммов *Lactobacilli* в большой коллекции культур (ORGANOBALANCE GmbH, Берлин, Германия). Этот специфический штамм первоначально был классифицирован как активный фармакологический ингредиент (АФИ), так как он принадлежит к группе *L. fermentum*. Но так как классификация по АФИ не позволяла дифференцировать *L. fermentum* и *L. reuteri* [12], было выполнено секвенирование 16S-rRNA, в соответствии с этим методом штамм DSMZ17648 был классифицирован как *L. reuteri*. DSMZ17648 специфически коагрегирует с *H. pylori in vitro* и в искусственном желудочном соке и не оказывает негативного влияния на другие бактерии симбиотической кишечной флоры (Lang и соавт., в препарате). Эти специфические связи закрывают поверхностные структуры *H. pylori* и снижают подвижность *Helicobacter*. Предполагается, что связанные патогенные организмы не могут присоединяться к слизистой оболочке желудка и выводятся из него.

Целью разработки специфических лактобацилл является устранение пробела в средствах терапевтического лечения инфекций, протекающих бессимптомно, а также создание для пациентов нового профилактического средства, понижающего риск развития рака желудка, таким образом можно предотвратить серьезные негативные последствия для здоровья и сократить расходы на лечение.

L. reuteri были обнаружены как в грудном молоке человека, так и в микрофлоре желудочно-кишечного тракта. Было доказано, что штаммы *L. reuteri* в ряде случаев благоприятно влияют на здоровье, в том числе при коликах у младенцев, желудочных расстройствах у детей и пищевой непереносимости у недоношенных детей [13].

Нами было проведено плацебо-контролируемое исследование для проверки концепции, задачей исследования было определение, может ли *лечение препаратом L. reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™/Lonza)* в течение двух недель понизить уровень обсемененности желудка *H. pylori* у пациентов, не имеющих симптомов каких-либо заболеваний.

Материалы и методы исследования

Исследуемая популяция

В соответствии с исходными условиями настоящее исследование должно было представлять собой плацебо-контролируемое исследование однояйцевых близнецов, при котором один из близнецов получает активное лечение, в то время как его однояйцевый близнец принимает плацебо-препарат. По имеющимся данным степень соответствия реакции на инфекцию *H. pylori* у однояйцевых близнецов составляет 80% [7], а у двуйцевых близнецов — 60%. Наследуемость количественных уровней колонизации *H. pylori* согласно имеющейся оценке составляет 0,8. Историческая распространенность инфекции *H. pylori* для основной популяции по имеющимся данным составляет 45%, однако по результатам последних исследований этот параметр уменьшился примерно до 25% в западном мире [14, 15]. Распространенность инфекции в Германии по данным за 1996 г. составляла 39% [16]. В менее развитых регионах распространенность инфекции гораздо выше. На основании этих данных на первом этапе исследования планировалось включить в анализ 64 пары близнецов, ожидалось, что в 29 парах будет хотя бы один зараженный близнец, а в 23 парах близнецы будут иметь одинаковое состояние, то есть оба близнеца в паре будут иметь положительные результаты теста. Так как

коэффициент заболеваемости на этапе скрининга оказался ниже ожидаемого в соответствии с данными для всей популяции, в исходный проект были внесены изменения, и в исследование были включены пациенты, не являющиеся близнецами. Во втором этапе скрининга участвовали как близнецы, так и единственные дети.

Пациенты включались в исследуемую группу, если они достигли 18-летнего возраста, подписали документированное информированное согласие, а также имели положительные результаты ¹³C-уреазного дыхательного теста на наличие *H. pylori* (Helicobacter Test INFAI®, Δδ ≥ 4‰). Критерием исключения был прием любых медицинских препаратов, которые могли повлиять на эффективность лактобацилл, имевшие место ранее хирургические вмешательства, влияющие на желудок или тонкую кишку, которые могли повлиять на результаты исследований, например гастрэктомия или обходной желудочный анастомоз, диабеты первого или второго типа, наличие случаев нарушения липидного обмена в семье, любые другие серьезные заболевания, изменение веса на > 3 кг за последние три месяца, беременность или кормление грудью, злоупотребление алкоголем или наркотиками, психиатрические расстройства.

Протокол исследования

Исследуемый продукт (активное вещество) состоял из лиофилизированных мертвых клеток штамма DSMZ17648 в форме твердых таблеток для перорального приема. Каждая таблетка содержала 5 × 10⁹ клеток, суточная доза 4 таблетки составляет 2 × 10¹⁰ клеток. Таблетки с пищевой добавкой и плацебо-таблетки имели одинаковый вес (250 мг), размер, цвет и запах.

Среди пар, где оба близнеца инфицированы, лечение было рандомизировано параллельно в течение периода, составлявшего 14 дней. Среди единственных детей активное лечение и лечение плацебо-препаратом распределялось по методу одностороннего слепого нерандомизированного перекрестного исследования. На первом этапе в течение 14 дней принимались плацебо-таблетки; после второго дыхательного теста в течение 14 дней осуществлялось активное лечение, затем снова проводился дыхательный тест. В течение четырех-шести недель после этапа лечения проводился еще один дыхательный тест.

* В РФ продукт, содержащий субстанцию Pylopass™/Lonza, зарегистрирован как Хелинорм®.

Характеристики популяции			Таблица
Параметр	Всего	Включено	Исключено
N, чел.	364	22	342
Возраст, лет $\pm$ SD	47 $\pm$ 20	47 $\pm$ 16	47 $\pm$ 20
Пол, м/ж	108/256	5/17	103/239

Пациентам были даны инструкции принимать по две таблетки после завтрака и ужина. Пациенты также были проинструктированы о том, что в течение периода лечения не следует изменять образ жизни и диету и что они не должны употреблять пищевые продукты с пробиотиками и клюкву.

Пациентов попросили заполнить анкету по вопросам, связанным с исследованием, чтобы документировать самочувствие, наличие каких-либо потенциальных нежелательных лекарственных реакций, курение, употребление алкоголя, принимаемую пищу и медикаменты.

Измерения

Выявление инфекции *H. pylori* на этапе скрининга и количественное определение степени колонизации для проверки эффективности DSMZ17648 выполнялись путем проведения дыхательного теста, так как этот метод диагностики лучше всего подходит для определения интраиндивидуальных изменений [17]. Исследование *Helicobacter Test INFAI*[®] — это дыхательный тест для прямого неинвазивного количественного обнаружения бактерии *H. pylori* [14]. В основе теста лежит уреазная активность *H. pylori*. Специфичность (98,5%) и чувствительность (97,9%) теста *Helicobacter Test INFAI*[®] сравнимы с традиционными неинвазивными методами диагностики (эндоскопия или биопсия). Так как дыхательный тест отражает текущую степень колонизации *H. pylori*, он хорошо подходит для определения уменьшения концентрации или уничтожения бактерий.

Тест основан на гидролизе мочевины, меченной изотопом ^{13}C , с образованием аммиака и диоксида углерода, меченного изотопом ^{13}C , который обнаруживают в выдыхаемом воздухе. Пациент проглатывает 75 мг мочевины, обогащенной изотопом ^{13}C . Диоксид углерода, образующийся при распаде мочевины, содержащей изотоп, может быть обнаружен методом масс-спектропии. Так как даже в отсутствии уреазной активности в выдыхаемом воздухе присутствует небольшое количество ^{13}C , образующихся естественным путем, пробы выдыхаемого

воздуха берутся до и через 30 минут после проглатывания мочевины, меченной изотопом ^{13}C . Если значения одинаковые, результаты теста считаются отрицательными, что свидетельствует о том, что человек не инфицирован *H. pylori*. Установлено количественное соотношение между уреазной активностью и содержанием ^{13}C в выдыхаемом воздухе, которое косвенно отражает уровень колонизации *H. pylori*.

Статистика

Все исторические и клинические данные были введены в специальную экспериментальную базу данных, анализ выполнялся с помощью SPSS (версия 16.0.2). Мы рассчитали отличие значения результатов ^{13}C -уреазного дыхательного теста (УДТ) от результатов исходных измерений: $\Delta\text{Активный} = ^{13}\text{C}$ УДТ активный — ^{13}C УДТ исходный, $\Delta\text{Плацебо} = ^{13}\text{C}$ УДТ плацебо — ^{13}C УДТ исходный. Статистический УДТ исходный, $\Delta\text{Вымывание} = ^{13}\text{C}$ УДТ вымывание — ^{13}C УДТ исходный. Дополнительно сравнивались абсолютные значения результатов теста на различных этапах исследования: ^{13}C УДТ исходный, ^{13}C УДТ активный (через 14 дней активного лечения), ^{13}C УДТ плацебо (через 14 дней принятия плацебо-таблеток), ^{13}C УДТ вымывание (через 4–6 недель после активного лечения). Данные для пар близнецов были скомбинированы и проанализированы как для единственных детей. Метод контроля при работе с однойцевыми близнецами сравним с перекрестным методом, но без каких-либо потенциальных эффектов переноса. Не использовался рандомизированный порядок активного лечения/плацебо, так как никакого долгосрочного плацебо-эффекта не ожидалось.

Для всех данных было проверено отклонение от нормального распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Стандартные отклонения были проверены парным t -критерием. Потенциальные взаимосвязи между реакцией на лечение и исходным уровнем колонизации были исследованы с использованием линейной регрессии. В качестве порога значимости был задан уровень погрешности 5%. Результаты приведены в виде

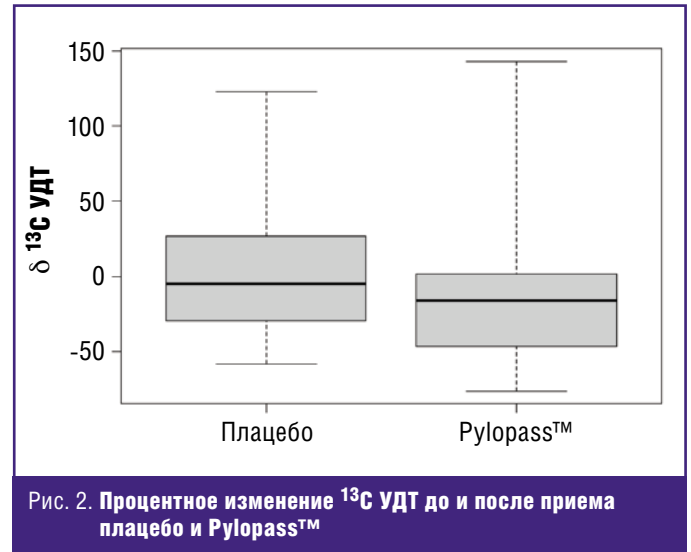
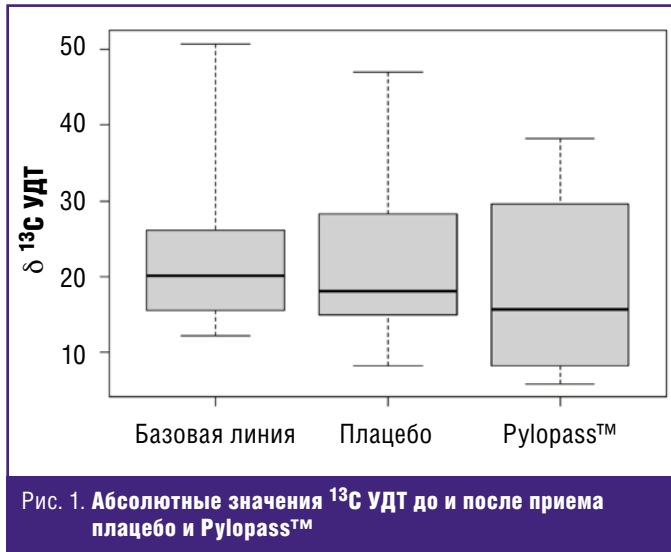
среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (СО); значения соответствуют стандартной ошибке среднего значения (СОС).

Результаты

В скрининге принимали участие 364 пациента, из них 47 пар близнецов; 27 пациентов имели положительные результаты дыхательного теста, что является признаком инфицирования *H. pylori*. Более подробные данные о скрининге популяции приведены в табл.

На начальной стадии было начато всего 14 независимых курсов лечения без пропусков во время начальной стадии испытаний. Все 6 пар близнецов с одинаковым состоянием здоровья согласились участвовать в начальной стадии испытания, также участие приняли 4 близнеца из пар, где был инфицирован только один близнец, и 4 пациента, являющиеся единственными детьми. Так как наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность количественных показателей колонизации (^{13}C УДТ Исходное), анализ снижения содержания *H. pylori* при приеме DSMZ17648 выполнялся на основании внутрииндивидуальных изменений после активного лечения или плацебо-лечения (сравнение $\Delta\text{Активный}$ с $\Delta\text{Плацебо}$). Прием плацебо-препарата не привел к значимому снижению ^{13}C УДТ ($\Delta\text{Плацебо} = 0,6 \pm 5,3$), в то время как после активного лечения значения ^{13}C УДТ уменьшились ($\Delta\text{Лекарственный препарат} = 4,9 \pm 7,8$, $p = 0,026$ по сравнению с плацебо), что свидетельствует об уменьшении обсемененности *H. pylori*. Абсолютные значения ^{13}C УДТ при измерении на исходном этапе, после плацебо-лечения и после активного лечения составили $14,1 \pm 9,9$, $12 \pm 7,2$ (незначимые по сравнению с исходным этапом) и $11,9 \pm 5,9$ (p относительно исходного значения 0,01, p относительно плацебо 0,03) соответственно.

Чтобы более подробно изучить реакцию на прием DSMZ17648, индивидуальные значения ^{13}C УДТ были нанесены на график, показанный на рис. 1. После активного лечения у большинства пациентов было зафиксировано снижение степени колонизации *H. pylori*. Реакции на прием препарата имели некоторую вариабельность: от отсутствия снижения до разницы значений более 20. Для сравнения, после 2 недель плацебо-лечения у некоторых пациентов результаты



теста снизились, в то время как у других увеличились на такое же значение, что свидетельствует об отсутствии систематического эффекта.

Значения ^{13}C УДТ после вымывания ($x \pm y$) незначительно отличаются от значений для активного лечения. Эффект снижения уровня колонизации сохраняется после активного лечения. Повышенная вариабельность значений на этапе вымывания по сравнению со значениями после активного лечения, скорее всего, отражает биологическую вариабельность процесса роста бактерий.

Наблюдается некоторая зависимость реакции на лечение от исходных значений ($r^2 = 0,66$, $p = 0,01$, рис. 2). Чем выше уровень колонизации, тем более ярко выражен эффект снижения уровня колонизации при приеме *L. reuteri* DSMZ17648. При очень низких исходных значениях эффект отсутствует или выражен в очень слабой форме, в отличие от пациентов с очень высоким уровнем колонизации инфекции, поэтому наиболее вероятно, что лечение окажется для них эффективным. При плацебо-лечении была выявлена эта же зависимость, но в меньшей степени ($r^2 = 0,35$, $p = 0,02$), возможно, это отражает эффект регрессии к среднему значению. Не исключен прямой плацебо-эффект на иммунную реакцию. Этот потенциальный эффект значительно ниже, чем специфическое действие DSMZ17648.

В соответствии с данными анкет в течение времени проведения исследования не было изменений образа жизни, например, физической активности или диеты, и общего состояния здоровья. Ни в одной из исследуемых групп не было сообщений о каких-

либо нежелательных лекарственных реакциях.

Обсуждение

Настоящее исследование *in vivo* показало существенное снижение уровня колонизации желудка *H. pylori* после приема *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 здоровыми пациентами из основной популяции, у которых было выявлено инфицирование *H. pylori*. Основным критерием оценки было снижение количества *H. pylori*, измеренного с помощью ^{13}C -уреазного дыхательного теста (Helicobacter Test INFAI®) через 14 дней приема пищевой добавки, содержащей *L. reuteri* DSMZ17648, ежедневная доза составляла 2×10^{10} нежизнеспособных лиофилизированных клеток.

Эти результаты являются серьезным основанием для предположения, что употребление DSMZ17648 может использоваться для профилактики развития вторичных заболеваний и соответствующих симптомов при инфицировании *H. pylori*. В будущем для подтверждения полученных результатов должны быть проведены более масштабные клинические исследования. В качестве первого этапа этих исследований будут изучены временные сроки снижения количества бактерий и восстановления бактерий после завершения лечения. Учитывая взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и нервно-психическим напряжением, кратковременное снижение количества бактерий может использоваться в периоды высокого эмоционального стресса, например, во время экзаменов, в периоды повышенной нагрузки на работе или при других психологических переживаниях.

В ходе настоящего исследования снижение количества бактерий было наиболее ярко выражено у пациентов с высоким уровнем инфицирования, в то время как у пациентов с более низкими результатами дыхательного теста (близкими к порогу обнаружения) статистически значимое снижение количества *H. pylori* не было зафиксировано. Однако при таких низких уровнях инфицирования длительный прием *L. reuteri* DSMZ17648 может также быть эффективным. Мы предполагаем, что уничтожение или замедление роста количественных показателей инфицирования может использоваться в качестве средства профилактики, что должно быть проверено в ходе более длительных наблюдений.

В предыдущих исследованиях, посвященных оценке эффективности применения широкого ряда культур пробиотиков для лечения *H. pylori*, были получены различные результаты. Исследование с применением *L. casei* показало незначительный подавляющий эффект [19]. При использовании живых клеток штамма *L. brevis* было выдвинуто предположение о корреляции с уменьшением синтеза полиамина [20]. В случае с *L. acidophilus* (johnsonii) Lal было выявлено, что использование супернатанта на основе молочной сыворотки приводит к значительному снижению результатов дыхательных тестов на *H. pylori*, как в сочетании с омепразолом, так и без него [21].

Были выдвинуты предположения о нескольких потенциальных возможных механизмах влияния пробиотиков на *H. pylori*. Неиммунологический барьер является первой линией защи-

ты от патогенных бактерий. Прием пробиотиков может усилить этот барьер за счет генерации противомикробных веществ, конкурентной борьбы с *H. pylori* за адгезивные рецепторы, стимуляции производства слизистого секрета и стабилизации барьера слизистой пищеварительного тракта. Противомикробное действие может объясняться не только прямым воздействием на *H. pylori*, но и снижением ее уреазной активности [22]. Для проявления всех этих противомикробных свойств требуются живые микроорганизмы, в то время как препарат DSMZ17648 содержит нежизнеспособные клетки, что значительно снижает вероятность потенциальных нежелательных лекарственных реакций и, следовательно, обеспечивает стабильную активность в потенциальных потребительских товарах и в составе фармацевтических и медицинских препаратов. *L. reuteri* DSMZ17648 имеет много потенциальных областей применения. Так как они снижают бактериальную обсемененность, они могут использоваться как для смягчения проявления острых симптомов, так и для кратковременной профилактики в периоды высокой эмоциональной нагрузки. *L. reuteri* DSMZ17648 также может использоваться для долговременной профилактики при хронических заболеваниях. Несмотря на то, что снижение уровня обсемененности *H. pylori* все еще наблюдалось через 4–6 недель после лечения, более подробный анализ эффективного периода, а также зависимости эффекта от дозы не входил в задачи настоящего исследования и должен быть изучен отдельно. ■

Литература

1. The Helicobacter Foundation. Epidemiology. Available online: <http://www.helico.com/?q=Epidemiology> (accessed on 1 March 2013).
2. Blaser M. J. Helicobacters are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era // *Gut*. 1998, 43, 721–727.
3. Ford A. C., Axon A. T. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications // *Helicobacter*. 2010, 15, 1–6.
4. Felley C., Michetti P. Probiotics and Helicobacter pylori // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2003, 17, 785–791.
5. Chen Y., Segers S., Blaser M. J. Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study // *Gut*. 2013, in press.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Atherton J., Axon A. T., Bazzoli F., Gensini G. F., Gisbert J. P., Graham D. Y., Rokkas T. et al. Management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht IV/Florence Consensus Report // *Gut*. 2012, 61, 646–664.
7. Ramakrishna B. S. Helicobacter pylori infection in India: The case against eradication // *Indian J. Gastroenterol.* 2006, 25, 25–28.
8. O'Connor A., Gisbert J. P., McNamara D., O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2010 // *Helicobacter*. 2010, 15, 46–52.
9. Ritchie M. L., Romanuk T. N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases // *PLoS One*. 2012, 7, e34938.
10. Adams C. A. The probiotic paradox: Live and dead cells are biological response modifiers // *Nutr. Res. Rev.* 2010, 23, 37–46.
11. Busjahn A., Lang C. Significant reduction in Helicobacter pylori load in humans with Lactobacillus reuteri DSMZ 17648. 2010, unpublished work.
12. Saulnier D. M., Santos F., Roos S., Mistretta T. A., Spinler J. K., Molenaar D., Teusink B., Versalovic J. Exploring metabolic pathway reconstruction and genome-wide expression profiling in Lactobacillus reuteri to define functional probiotic features // *PLoS One*. 2011, 6, e18783.
13. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. P., Magistà A. M., Maurogiovanni G., Bucci N., de Canio A., Indrio F., Cavallo L., Ierardi E., Miniello V. L. Inhibition of Helicobacter pylori infection in humans by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and effect on eradication therapy: A pilot study // *Helicobacter*. 2008, 13, 127–134.
14. Calvet X., Lehours P., Lario S., Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection // *Helicobacter*. 2010, 15, 7–13.
15. Labenz J., Stolte M., Aygen M., Hennemann O., Bertrams J., Borsch G. Qualitative und semiquantitative invasive und noninvasive diagnosis of Helicobacter pylori colonization of gastric mucosa (in German) // *Z. Gastroenterol.* 1993, 31, 437–443.
16. Zagari R. M., Pozzato P., Martuzzi C., Fuccio L., Martinelli G., Roda E., Bazzoli F. ¹³C-urea breath test to assess Helicobacter pylori bacterial load // *Helicobacter*. 2005, 10, 615–619.
17. Gatta L., Ricci C., Tampieri A., Osborn J., Pema F., Bernabucci V., Vaira D. Accuracy of breath tests using low doses of ¹³C-urea to diagnose Helicobacter pylori infection: A randomised controlled trial // *Gut*. 2006, 55, 457–462.
18. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Available online: <http://www.r-project.org/> (accessed on 28 March 2013).
19. Go M. F. Review article: Natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002, 16, 3–15.
20. Konturek P. C., Brzozowski T., Konturek S. J. Stress and the gut: Pathophysiology; clinical consequences; diagnostic approach and treatment options // *J. Physiol. Pharmacol.* 2011, 62, 591–599.
21. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Available online: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf (accessed on 19 March 2013).
22. Medeiros J. A., Gonçalves T. M., Boyanova L., Pereira M. I., de Carvalho J. N., Pereira A. M., Cabrita A. M. Evaluation of Helicobacter pylori eradication by triple therapy plus Lactobacillus acidophilus compared to triple therapy alone // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011, 30, 555–559.
23. Cats A., Kuipers E. J., Bosschaert M. A., Pot R. G., Vandenbroucke-Grauls C. M., Kusters J. G. Effect of frequent consumption of a Lactobacillus casei-containing milk drink in Helicobacter pylori-colonized subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003, 17, 429–435.
24. Linsalata M., Russo F., Berloco P., Caruso M. L., Matte G. D., Cifone M. G., Simone C. D., Ierardi E., di Leo A. The influence of Lactobacillus brevis on ornithine decarboxylase activity and polyamine profiles in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa // *Helicobacter*. 2004, 9, 165–172.
25. Michetti P., Dorta G., Wiesel P. H., Brassart D., Verdu E., Herranz M., Felley C., Porta N., Rouvet M., Blum A. L., Corthésy-Theulaz I. Effect of whey-based culture supernatant of Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La1 on Helicobacter pylori infection in humans // *Digestion*. 1999, 60, 203–209.
26. García C. A., Henríquez A. P., Retamal R. C., Pineda C. S., Delgado Sen C., González C. C. Probiotic properties of Lactobacillus spp isolated from gastric biopsies of Helicobacter pylori infected and noninfected individuals // *Rev. Med. Chil.* 2009, 137, 369–376.
27. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A. L. Helicobacter pylori and probiotics // *J. Nutr.* 2007, 137, S812–S818.
28. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic review: Are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006, 23, 1077–1086.
29. Lang C. DSMZ17648 specifically co-aggregates H. pylori under in vitro conditions. 2011, unpublished work.
30. Mukai T., Asakawa T., Sato E., Mori K., Matsumoto M., Ohori H. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2002, 32, 105–110.
31. Eppe H. J., Kirstein F. W., Bojarski C., Frege J., Fromm M., Riecken E. O., Schulzke J. D. ¹³C-urea breath test in Helicobacter pylori diagnosis and eradication. Correlation to histology, origin of 'false' results, and influence of food intake // *Scand. J. Gastroenterol.* 1997, 32, 308–314.

Новый подход к контролю Хеликобактер пилори*

ПРОИЗВЕДЕНО ИЗ СЫРЬЯ PYLOPASS™

торговая марка Lonza, LTD., Швейцария

Встречайте
новинку!



- Способствует профилактике болезней желудка
- 1 капсула в день. Курс 4 недели

Дополнительная информация на сайте: www.helinorm.ru

* Среди реализуемых в России БАД, подавляющих *Helicobacter pylori*.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт», РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков д.5, лит. В, пом. 7-Н (адрес производства: 188679, Ленинградская обл., Всеволожский район, пос. им. Морозова на площадях Опытного завода ФГУП РНЦ «Прикладная химия», цех 206, корпус 102, 209).
МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: ОАО «Нижфарм», РФ, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул.Салганская, д.7, тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13.
Свидетельство о государственной регистрации: № - RU.77.99.11.004.E.007.414.07.14 от 31.07.2014 г. ТУ 9157-010-56264254-14.
Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Реклама.

STADA
C I S
www.stada.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.

Актуальность антацидов и альгинатов в лечении заболеваний органов пищеварения

Е. Ю. Плотникова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

Резюме. Рассмотрены классификация антацидов и альгинатов, механизмы действия, клиническая эффективность, нежелательные лекарственные реакции при применении различных кислотозависимых заболеваниях. Представлены различные исследования по применению альгинатов, проведенные зарубежными и отечественными учеными.

Ключевые слова: антациды, альгинаты, кислотозависимые заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Abstract. Classifications of antacids and alginates were considered, as well as the mechanisms of their effect, clinical efficiency, and side effects of their application in different acid-dependent diseases. Various studies on alginates application done by foreign and domestic scientists, were presented.

Keywords: antacids, alginates, acid-dependent diseases, gastroesophageal reflux disease.

Антациды это лекарственные средства, которые в результате химических реакций нейтрализуют или оказывают буферное действие на имеющуюся в желудке кислоту, не влияя при этом на ее продукцию. Время появления антацидов уходит в далекое прошлое, еще древнегреческие врачи купировали изжогу порошком, приготовленным из размельченных морских раковин и кораллов. В 1829 году аптекарь James Murray приготовил жидкость на основе магнезии собственной рецептуры для лечения лорд-лейтенанта Ирландии Henry William Paget, маркиза Anglesey. Препарат был настолько удачным, что J. Murray был назначен врачом маркиза Anglesey и двух его наследников. Изобретенная жидкость по сей день используется в медицине под названием «Milk of Magnesia» (ММ) — «молочко магнезии» в качестве антацида и слабительного средства. Сегодня альтернативой коралловому порошку стали куда более совершенные антациды. До середины XX века эти препараты оставались основными для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и устранения изжоги [1–5]. С появлением лекарственных средств других фармакологических групп, таких как блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые в настоящее время входят в стандарты лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), антациды не утратили своего значения, продолжая оставаться широко применяемыми лекарственными средствами. Об этом свидетельствует и количество препаратов этой группы, находящихся на фармацевтическом рынке, в России зарегистрировано более 50 торговых наименований антацидов и антацидов в комбинациях. В 2001 г. доля аптечных продаж группы антацидов достигла 0,92% российского розничного рынка всех медикаментов. В 2003 г. объем аптечных продаж антацидов в России составил в оптовых ценах 25,2 млн долл. США и увеличился по сравнению с 2002 г.

на 14%. Рынок антацидов с начала 2010 года насчитывает уже 53 наименования. В рублях продажи антацидов достигли за период с января по август 2011 г. 1,68 млрд руб. (+4,6% к 2010 г.). Американцы тратят около одного миллиарда долларов в год на продаваемые без рецепта препараты из группы антацидов [6–8].

Следует также учитывать, что многие больные не обращаются к врачу при появлении желудочно-кишечных нарушений и самостоятельно пользуются безрецептурными препаратами. По данным опроса 500 российских пациентов, которые испытывали изжогу, чувство тяжести и переполнения в желудке, а также боль в эпигастральной области, только 44% из них ранее обращались к врачу. 78% опрошенных респондентов для купирования этих симптомов самостоятельно принимали антациды [9].

В чем же заключается феномен антацидов? Почему за несколько столетий они не утратили своего значения и продолжают быть востребованными, несмотря на появление принципиально новых лекарственных средств? Во многом это зависит от механизма действия антацидных препаратов и их фармакологических свойств, а также доступности для пациентов. Во всем мире препараты этой группы являются группой безрецептурного отпуска. В настоящее время существуют препараты антацидов, различающиеся по основному активному веществу, времени действия, форме выпуска, вкусовым качествам.

Все антациды действуют в просвете желудка и/или непосредственно у его стенки и имеют схожий механизм действия. Он заключается в непосредственном взаимодействии с соляной кислотой желудочного сока, приводящем к снижению ее активности. При этом протеолитические свойства желудочного сока снижаются, раздражающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку желудка уменьшается, внутрижелудочная pH повышается до 4,0–5,0. Повышение pH в желудке сопровождается снижением активности протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов.

В доступной литературе можно прочесть, что эффективность действия антацидных препаратов определяется их кислотонейтрализующей активностью (КНА), которая выражается в миллиэквивалентах (количество 1N соляной кислоты, титруемое до pH 3,5 определенной дозой препарата за установленное время). КНА различных антацидов значительно различается. Она считается низкой, если составляет менее 200 мэкв/сут; средней — в диапазоне 200–400 мэкв/сут и высокой — более 400 мэкв/сут, увеличение показателей КНА более 600 мэкв/сут не приводит к усилению антацидного эффекта. Наиболее высокой кислотонейтрализующей активностью обладает карбонат кальция [9–11]. Но такие исследования по определению КНА проводятся в химических лабораториях, где смешивают кислоту с антацидом в «стакане». Не существует никаких клинических доказательств того, что более высокие цифры КНА означают более высокую эффективность.

Скорость наступления антацидного эффекта определяется скоростью растворения препарата и его лекарственной формой. Суспензии обычно растворяются быстрее, чем твердые лекарственные формы. На продолжительность действия антацидов существенно влияет скорость их эвакуации из желудка, которая определяется, в свою очередь, наличием или отсутствием пищи в желудке. Антацидный препарат, принятый через час после еды, дольше задерживается в желудке и обеспечивает более продолжительный эффект [12].

В настоящее время антациды применяют преимущественно в следующих ситуациях:

- для снятия симптомов гастродуоденальных язв, рефлюкс-эзофагита при самолечении;
- как средство проведения дифференциального диагноза *ex juvantibus* между кардиальными и некардиальными загрудинными болями;
- как средство дифференциального диагноза *ex juvantibus* эпигастральных язвенных и билиарных болей;
- для купирования симптомов язвенной болезни (ЯБ), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронического панкреатита в первые дни обострений до назначения стандартизированного лечения;
- как лечебное средство, принимаемое пациентами по требованию при изжоге, язвенных голодных болях, язвенной диспепсии и т. д. [13].

В настоящее время существует две основные группы антацидов. Классификация антацидов базируется на их способности к всасыванию. В соответствии с этим антациды условно разделяют на всасывающиеся (растворимые) и невсасывающиеся.

Всасывающиеся антациды (натрия гидрокарбонат — питьевая сода; магния окись — жженая магнезия; магния карбонат основной — смесь $Mg(OH)_2$, $4MgCO_3$, H_2O ; кальция карбонат основной — $CaCO_3$; смесь Бурже — серноокислый Na, фосфорноокислый Na, бикарбонат Na; смесь Ренни — кальция карбонат + магния карбонат; смесь Тамс — кальция карбонат + магния карбонат) лишь нейтрализуют соляную кислоту. Всасывающиеся антациды редко применяются в клинической практике, что объясняется большим числом нежелательных реакций. Вступая в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой, эти препараты дают быстрый, но очень непродолжительный эффект, после чего показатели внутрижелудочного pH вновь снижаются. Образующаяся при этом углекислота вызывает отрыжку и вздутие живота, описан случай разрыва желудка после приема большого количества гидрокарбоната натрия.

Прием всасывающихся антацидов (в частности, карбоната кальция) может привести к возникновению феномена «рико-

шета», то есть вторичному — после первоначального ошелачивающего эффекта — повышению секреции соляной кислоты. Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка. Гидрокарбонат натрия и карбонат кальция почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте и изменяют кислотно-щелочное равновесие организма, приводя к развитию алкалоза. Если же их прием сопровождается употреблением большого количества молока, то может наблюдаться «молочно-щелочной синдром», проявляющийся тошнотой, рвотой, жаждой, головной болью, полиурией, разрушением зубов, образованием камней в почках. Однако этот синдром возникает, как правило, лишь при приеме очень больших доз карбоната кальция (30–50 г в сутки), что в клинической практике встречается крайне редко. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) установило максимальную рекомендуемую дозу карбоната кальция из восьми граммов ежедневно в течение не более двух недель.

Почти идеальным антацидом является MOM. Во-первых, это быстродействующий нейтрализатор кислоты. Во-вторых, частое и длительное применение возможно для большинства людей, кроме пациентов с хронической почечной недостаточностью. Основным недостатком магнезия гидроксида является его известный слабительный эффект. Антацидной дозой является только 2,5 чайные ложки MOM, в то время как слабительная доза обычно составляет шесть или более чайных ложек. Но даже меньшая доза может вызвать диарею у некоторых восприимчивых лиц или если небольшие дозы принимаются в течение дня несколько раз.

Гидрокарбонат натрия способен отрицательно влиять на водно-солевой обмен. Например, в дозе 2 г он может задерживать жидкость в такой же степени, как и 1,5 г хлорида натрия. Поэтому у больных, особенно пожилого возраста, могут появляться отеки, повышаться артериальное давление, нарастать признаки сердечной недостаточности.

Из-за большого количества нежелательных лекарственных реакций (НЛР) всасывающиеся антациды практически утратили свое клиническое значение и применяются населением в основном для самолечения как симптоматические средства для купирования тех или иных симптомов желудочной диспепсии [10, 14].

Невсасывающиеся антациды (НА) разделяют на две основные подгруппы:

- алюминиевые соли фосфорной кислоты;
- алюминий-магниево-антациды.

Большинство современных НА представляет собой смесь аморфных веществ, содержащих, прежде всего, соли алюминия и магния. Основной механизм действия НА связан с адсорбцией соляной кислоты, поэтому их эффект развивается несколько медленнее (в течение 10–30 мин), чем у всасывающихся препаратов, но сохраняется дольше — 2,5–3 ч. Они превосходят всасывающиеся антацидные средства и по буферной (нейтрализующей) емкости. Кроме того, НА обладают дополнительными благоприятными свойствами. Они могут адсорбировать пепсин, способствуя уменьшению протеолитической активности желудочного сока, связывают лизолецитин и желчные кислоты, повреждающие слизистую оболочку желудка.

Как и все препараты, НА обладают рядом нежелательных эффектов. Наиболее частой НЛР алюминийсодержащих антацидов является запор, связанный с угнетением моторики кишечника и вяжущими свойствами солей

алюминия. Однако следует помнить и о потенциальной опасности более серьезных последствий приема этих средств. Невсасывающиеся алюминийсодержащие антациды при длительном применении или приеме в высоких дозах могут вызывать ряд серьезных НЛР: нарушение минерального костного обмена, развитие нефро- и энцефалопатии. Из-за их способности образовывать в тонкой кишке соли фосфата алюминия нарушается всасывание фосфатов и развивается гипофосфатемия, проявляющаяся недомоганием и мышечной слабостью. Выраженный дефицит фосфатов вызывает остеомалацию и остеопороз. Предполагается, что алюминий нарушает непосредственно минерализацию костной ткани, оказывает токсическое действие на остеобласты, влияет на функцию паращитовидных желез и угнетает синтез активного метаболита витамина D₃ — 1,25-дигидрооксистероидов. Гипофосфатемия в свою очередь способствует усилению всасывания кальция, развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии и образованию кальциевых камней. Накопление алюминия в мембранах клубочков почек может вызвать развитие почечной недостаточности или ее усугубление. В связи с этим алюминийсодержащие антациды необходимо назначать с особой осторожностью пациентам пожилого и детского возраста. Фосфат алюминия противопоказан беременным. В нашей статье мы не ставили перед собой цель подробно разбирать НЛР антацидов, проф. С. В. Моисеев очень хорошо и подробно описал отрицательные фармакологические свойства основных антацидных препаратов [9].

Все не всасывающиеся антациды уменьшают абсорбцию других препаратов при их совместном применении, что необходимо учитывать, назначая схему приема лекарств (например, сердечных гликозидов, не прямых антикоагулянтов, антигистаминных, спазмолитических и многих других средств). В связи с этим необходимо следовать единому правилу: промежуток времени между приемом антацидов и других препаратов должен составлять не менее 2 часов. Слабыми антацидными свойствами обладают также препараты висмута (висмута субцитрат коллоидный (Де-Нол), висмута субнитрат (Вентер) и др.) и алюминиевая соль октасульфата сахарозы [12].

Кроме того, результаты многочисленных исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о том, что НА оказывают цитопротективное действие, которое связано с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Они способны предохранять эндотелий капилляров подслизистого слоя от повреждения ulcerогенными веществами, улучшать процессы регенерации эпителиальных клеток и стимулировать развитие микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка [15].

Ж. Н. Priebe и соавт. обнаружили, что антациды более эффективны, чем H₂-антагонисты, для предотвращения стрессиндуцированных язв, которые часто осложняются кровотечениями [16].

Антациды, содержащие алюминий, уменьшают алкогольные повреждения слизистой желудка [17] и способны стимулировать регенерацию слизистой оболочки и секрецию простагландинов желудочной слизи [18, 19].

Алюминий, присутствующий в составе антацидов (Al(OH)₃) или в сукральфате (сульфат алюминия), а также коллоидный висмут «защищают» слизистую оболочку желудка [20, 21]. Соединения, содержащие алюминий или висмут, активируют фосфолипазу A₂ и тем самым обеспечивают выработку ара-

хидоновой кислоты для синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. Сукральфат и коллоидный висмут взаимодействуют непосредственно с макрофагами в слизистой оболочке желудка, стимулируя выработку простагландинов и других защитных соединений [16, 21]. Длительный прием внутрь антацидов оказывает серьезное воздействие на эндокринные клетки желудка, стимулируя их до трехкратного увеличения гастрин в сыворотке крови [22]. Даже разовая доза антацида может вызвать морфологические изменения и секреторную стимуляцию в слизистой оболочке желудка [19]. Эти исследования по изучению механизмов эффективности действия антацидов, кроме их кислотной нейтрализации, дали новую жизнь антацидам в лечении кислотозависимых заболеваний.

Об опыте применения антацидных препаратов в лечении ГЭРБ и симптомов этого заболевания имеется достаточно много информации. Сегодня все больше исследователей обращают внимание на альгинаты как на средства, способные эффективно устранять проявления ГЭРБ [23]. До сих пор среди медицинского сообщества нет единого мнения в отношении того, относятся ли альгинаты к антацидам или они являются самостоятельной группой лекарств. Вместе с тем по фармакологическому указателю альгинаты относятся к антацидам и адсорбентам, хотя обладают различными с антацидами механизмами действия.

В 1881 г. британский химик E. Stanford выделил альгинаты из бурых водорослей *Phaeophyceae*; позднее он показал, что они обладают многими свойствами, включая способность стабилизировать вязкие суспензии, образовывать пленки и переходить в гелевую форму. Уже во 2-й половине прошлого века было обнаружено, что альгинаты являются нейтральными полисахаридными полимерами и классифицируются как пищевые волокна. Молекулы альгиновой кислоты построены из остатков D-маннуроновой и L-гулууроновой кислот. Остатки маннуроновой кислоты обеспечивают альгинатным раствором необходимую вязкость, а остатки гулууроновой кислоты образуют гелевую субстанцию при реакции с катионами кальция. Именно наличием альгиновой кислоты, представленной в альгинате натрия, объясняются основные фармакологические и клинические эффекты этого препарата. При взаимодействии лекарства в присутствии бикарбоната натрия или калия с хлористоводородной кислотой желудочного сока образуется диоксид, который захватывается гелем. Гель с диоксидом вспенивается и плавает на поверхности желудка, создавая своеобразный гелевый барьер или «плот», который предотвращает дальнейшее попадание кислоты и пепсина на слизистую оболочку пищевода [24].

Путем формирования механического барьера или «плота», альгинат натрия оказывает антирефлюксный эффект без избирательности к типу рефлюкса, т. е. он препятствует забросу как кислого желудочного, так и щелочного дуоденального содержимого в пищевод. Антирефлюксные механизмы действия альгинатов можно обозначить «универсальными» не только по степени значимости и временному интервалу, но и по качеству воспроизводимого эффекта. Альгинат способен на длительное время, а именно в течение более 4,5 часов, уменьшать количество патологических рефлюксов, как гастроэзофагеальных, так и дуоденогастральных. Помимо этого альгинат натрия обладает сорбционными свойствами в отношении содержимого дуоденального рефлюкса. Это позволяет предохранять слизистую оболочку дистального отдела пищевода от агрессивной среды рефлюкса [25].

Таким образом, уникальный механизм альгинатов по формированию «плота» является основой для создания препара-

тов, поступающих в продажу во всем мире более 40 лет под различными торговыми марками для симптоматического лечения ГЭРБ [26, 27]. В нашей стране из числа альгинатных препаратов наиболее известен Гевискон. Гевискон в России продается в виде нескольких лекарственных форм: Гевискон в виде суспензии, Гевискон форте в виде суспензии (анисовой или мятной), Гевискон — лимонные жевательные таблетки и Гевискон — мятные жевательные таблетки. Гевискон Двойное Действие — в виде жевательных таблеток и суспензии для приема внутрь.

Другой интересной характеристикой альгината натрия стала его эффективность, представленная N. Manabe и соавт. [28], у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), которые, как известно, имеют более низкий уровень отклика на ИПП по облегчению изжоги, чем пациенты с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ). В этом исследовании пациенты, которые получали омепразол в сочетании с альгинатом натрия, чаще отмечали уменьшение симптомов по сравнению с теми, кто получал только омепразол. Исследователи пришли к выводу, что альгинат натрия в сочетании с ИПП должен применяться для лечения пациентов с НЭРБ, которые плохо отвечают на прием ИПП.

Еще одно рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование по сравнению эффективности между альгинатом и ИПП определило изжогу как клиническую первичную конечную точку. В результате Гевискон (4×10 мл/сут) не уступал омепразолу (20 мг/сут) по лечению изжоги в периоды 24-часового наблюдения у пациентов с умеренной ГЭРБ (изжога, по крайней мере, один раз в неделю). Среднее время до наступления первого 24-часового периода без изжоги после первоначального дозирования было $2 \pm 2,2$ дня для Гевискона и $2 \pm 2,3$ дня для омепразола ($p = 0,93$) [29]. Альгинатные основания, такие как Гевискон и Гевискон Advance, лицензированы для использования у беременных женщин при лечении изжоги и отрыжки. Хорошо изученный механизм действия и многолетний опыт этих препаратов показали, что они безопасны для использования при любом сроке беременности и лактации. Существует ряд исследований, в которых эффективность Гевискона при изжоге и диспепсии у беременных была оценена от 90% до 98% и более % [30–34].

Новое направление в изучении «мишеней» действия альгинатов — постпрандиальный «кислотный карман» (англ. acid pocket) — область в полости желудка и/или в зоне пищеводно-желудочного перехода, образующаяся после приема пищи, отличающаяся относительно высокой кислотностью и меньшим значением pH. Кислотный карман формируется примерно через 15 минут после еды и сохраняется около 2 часов, он является резервуаром кислого рефлюксата, забрасываемого в пищевод гастроэзофагеальными рефлюксами (ГЭР). Именно «кислотный карман» является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода после приема пищи. Увеличение частоты кислых гастроэзофагеальных рефлюксов у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) связано с расположением кислотного кармана выше диафрагмы в грыжевой полости. Риск развития кислого ГЭР после еды определяется положением кислотного кармана относительно диафрагмы. Установлено, что 74–85% всех эпизодов ГЭР были кислотными при расположении кислотного кармана на одном уровне с диафрагмой или выше нее. Риск развития кислого ГЭР выше у больных с наличием ГПОД. Степень выраженности симптомов ГЭРБ и эзофагита зависит от размеров ГПОД [35]. У пациентов с ГПОД нарушается клиренс пищевода, в результате чего

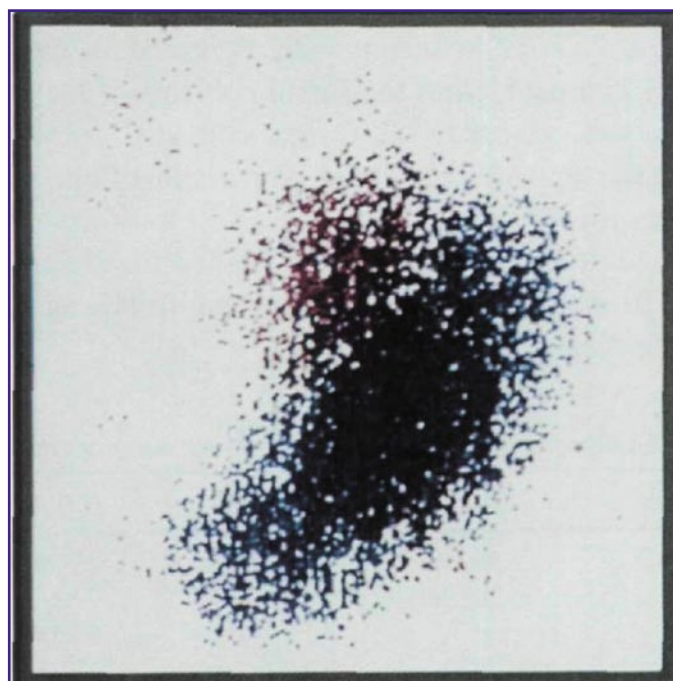


Рис. Двойная изотопная сцинтиграфия желудка. Пациентам с симптомами ГЭРБ дали 300 мл меченого ^{99m}Tc молока (синий), а затем 10 мл меченой ^{113m}In суспензии альгината (красный) [38]

рефлюктат длительно находится в просвете пищевода и развиваются эрозивно-язвенные повреждения слизистой. У лиц с ГЭРБ «кислотный карман» может иметь также и большую протяженность (до 4–6 см при норме до 2 см). Этот «кислотный карман» может длительно персистировать, становясь ресурсом для кислотного рефлюкса, т.к. принятая пища не имеет возможности провести ощелачивание этого отдела, проводя этот процесс послонизу [36].

Действие альгинатов, основанное на концепции формирования гелеобразного барьера на поверхности жидкого содержимого желудка, способствует вытеснению «кислотного кармана» дистальнее нижнего пищевого сфинктера, а в ряде случаев — и его устранению [37]. Сцинтиграфические исследования с применением двойного изотопного контрастирования точно установили, что Гевискон «плавает» на поверхности содержимого желудка, обеспечивая механический барьер в кардии и заполняя «кислотный карман» (рис.) [38, 39]. По сравнению с антацидами, альгинатный «плот» селективно удерживается в «кислотном кармане» дна желудка [40].

Д. С. Бордин и соавт. предложили однократный прием альгината в качестве быстрого теста для диагностики ГЭРБ, в основе патогенеза которой лежит патологический ГЭР [41]. Тест считали положительным, если изжога была купирована, отрицательным, если она сохранялась. Альгинатный тест, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, значительно сокращает время диагностического поиска, уменьшает затраты на диагностику этого широко распространенного заболевания. Высокая прогностическая ценность положительного результата альгинатного теста позволяет с большой достоверностью поставить диагноз ГЭРБ без дополнительного обследования, за исключением эзофагогастродуоденоскопии.

Большой интерес заслуживает Гевискон Двойное Действие®, в его состав входят три активных ингредиента: альгинат натрия и невсасываемые компоненты — бикарбонат натрия и карбонат кальция. Каждая таблетка содержит

250 мг альгината натрия, 267 мг бикарбоната натрия и 160 мг карбоната кальция, а 10 мл суспензии — 500 мг альгината, 213 мг бикарбоната натрия и 325 мг карбоната кальция. Доза суспензии 20 мл обладает высокой нейтрализующей емкостью 18,1 мэкв Н⁺. Альгинат в присутствии карбоната кальция реагирует с кислотой в желудке с образованием геля. Бикарбонат натрия также вступает в реакцию с кислотой в желудке и нейтрализует ее с образованием пузырьков углекислого газа. Эти пузырьки захватываются гелем, образуя «плот» в верхней части содержимого желудка, который сохраняется около 4 часов на поверхности содержимого желудка, а затем разрушается в пищеварительной системе и выводится из организма с калом. При комбинации альгината и антацида (Гевискон Двойное Действие®) антирефлюксный эффект альгината сочетается с нейтрализацией содержимого «кислотного кармана», который является основной «терапевтической мишенью» у пациентов с ГЭРБ. Антирефлюксную эффективность альгинат-антацидного препарата доказывают результаты суточного мониторинга рН в пищеводе больных ГЭРБ [35].

Kwiatkiewicz и соавт. показали, что комбинация альгината и антацида нейтрализует и/или вытесняет кислотный «карман», значительно повышая рН в зоне кардиального отдела желудка у больных ГЭРБ. В результате чего Гевискон Двойное Действие® быстро устраняет не только изжогу (в среднем через 3,0 мин) [42], но и проявления диспепсии (дискомфорт, тяжесть в эпигастрии) [43]. De Ruigh и соавт. установили, что Гевискон Двойное Действие® является более эффективным средством, чем антациды без альгината при постпрандиальном кислом пищеводном рефлюксе [44]. E. Thomas и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 110 пациентов с симптомами ГЭРБ. Пациенты получали Гевискон Двойное Действие® или таблетки плацебо в течение 7 дней подряд. В результате исследования было выявлено, что Гевискон Двойное Действие® гораздо эффективнее уменьшает изжогу и диспепсические симптомы у пациентов с ГЭРБ по сравнению с плацебо ($p = 0,0033$) [45].

Заключение

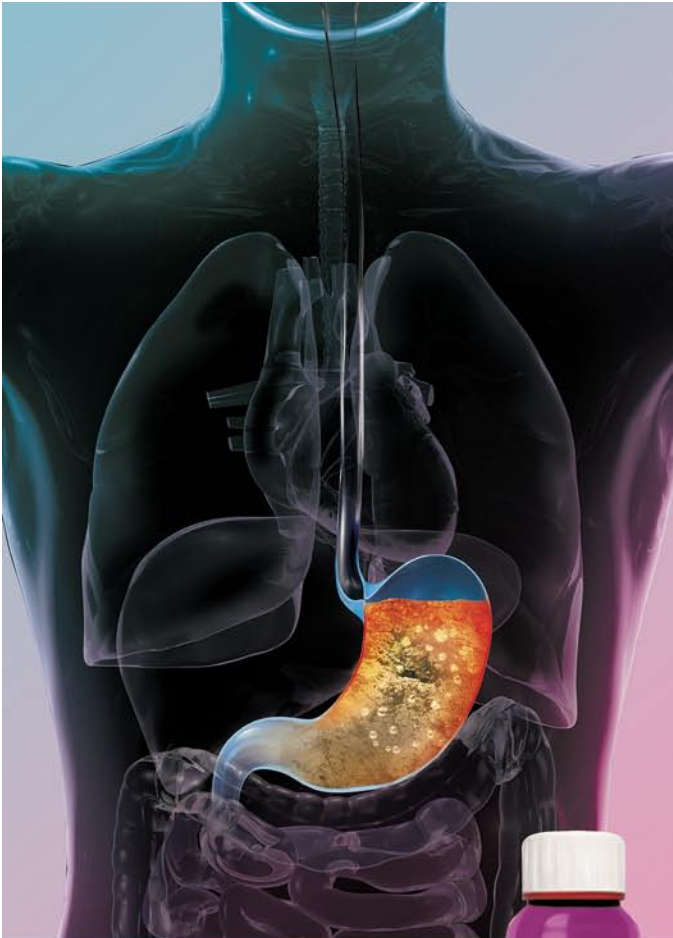
Необходимость применения антацидов и альгинатов на современном этапе лечения кислотозависимых заболеваний актуальна и своевременна. Фармакологические свойства ряда современных антацидов позволяют считать их препаратами выбора для лечения и профилактики рефлюкс-гастрита и с успехом применять при ГЭРБ и кислотозависимых заболеваниях, протекающих с нарушением моторики кишечника. Однако чтобы достичь благоприятных исходов лечения, необходимо правильно выбрать антацидный или альгинатный препарат с учетом его фармакологических свойств и особенностей конкретного пациента. Для облегчения симптомов изжоги и диспепсии, препараты, содержащие альгинаты, безусловно, должны быть предпочтительнее антацидов.

При комбинации альгината и антацида (Гевискон Двойное Действие®) антирефлюксный эффект альгината и нейтрализация «кислотного кармана» антацидом сочетаются. В результате Гевискон Двойное Действие® быстро устраняет не только изжогу (в среднем через 3,0 мин) [42], но и проявления диспепсии (дискомфорт, тяжесть в эпигастрии) [43]. Антирефлюксную эффективность альгинат-антацидного препарата доказывают результаты суточного мониторинга рН в пищеводе больных ГЭРБ [35]. ■

Литература

- Murray J. R. Antacids for duodenal ulcer // Br Med J (Clin Res Ed). 1981. July 4. P. 283 (6283): 61.
- Piper D. W., Barbara H. Fenton. Antacid therapy of peptic ulcer // Gut. Dec 1964. 5 (6). P. 585–589.
- Demling L. The conservative therapy of gastritis and peptic ulcer // Internist (Berl). 1963. Jun 4. P. 193–196.
- Piper D. W., Baume P. E., Stiel J. N. The medical treatment of chronic peptic ulcer // Med J. Aust. 1967. May 27. 1 (21). P. 1071–1075.
- Piper D. W. Antacid and anticholinergic drug therapy of peptic ulcer // Gastroenterology. 1967. Jun 52 (6). P. 1009–1018.
- Соколова В. И., Горелова С. В. Анализ аптечных продаж противоязвенных препаратов и антацидов в РФ за 2001–2002 гг. // Ремедиум. 2003. № 5. С. 27–34.
- Шилова С. Д. Анализ аптечных продаж противоязвенных препаратов и антацидов в РФ за 2000–2001 гг. // Российские аптеки. 2002. № 4. С. 5–9.
- <http://www.dsm.ru/marketing/free-information/>.
- Мусеев С. В. Алюминийсодержащие препараты: риск превышает пользу // Consilium medicum. 2006. № 6. С. 8–12.
- Ушаклова Е. А. Клиническая фармакология современных антацидов // «Фарматека». 2006. № 11. С. 1–6.
- Vedavathi H. et al. Evaluation of cost effectiveness and efficacy of commonly used different antacid gel preparations // Int J Basic Clin Pharmacol. 2013. Dec. 2 (6). P. 788–791.
- Фадеев Г. Д. Роль и место антацидов в лечении кислотозависимых заболеваний // Здоровье Украины. 2007. № 20. 1. С. 30–32.
- Ивашкин В. Т. Антациды: монотерапия или компонент противоязвенного лечения в клинике внутренних болезней/Сборник «Новые эффективные лекарственные средства». М., 1997. Вып. 1. С. 31.
- McGuinness B., Logan J. I. Milk alkali syndrome // Ulster Med J. 2002. 71 (2). P. 132–35.
- Шенгулин А. А. Новое в антацидной терапии кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997. № 3. С. 53–5.
- Priebe J. H., Skillman J. J., Bushnell L. S., Long P. C., Silen W. Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding: a randomised trial in 75 critically ill patients // N Engl J Med. 1980. 302. P. 426–30.
- Tarnawski A., Hollander D., Gergely H., Stachura J. Comparison of antacid, sucralbate, cimetidine and ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury // Am J Med. 1985. 79. P. 19–23.
- Hollander D., Tarnawski A., Gergely H. Protection against alcohol-induced gastric mucosal injury by aluminium-containing compounds-sucralbate, antacids, and aluminium sulfate // Scand J Gastroenterol. 1986. 1 (125). P. 151–3.
- Tarnawski A., Hollander D., Cummings D., Krause W. J., Gergely H., Zipser R. D. Are antacids acid neutralisers only? Histologic, ultrastructural and functional changes in normal gastric mucosa induced by antacids // Gastroenterology. 1984. 86. P. 1276.
- Arnold R., Koop H., Schwarting H., Tuch K., Willemer B. Effect of acid inhibition on gastric endocrine cells // Scand J Gastroenterol. 1986. 21 (125). P. 14–19.
- Konturek S. J., Bilski S., Kwiecien N., Obulowicz W., Kopp B., Oleksy J. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism // Gut. 1987. 28. P. 1557–1563.
- Hollander D., Harlan J. Antacids vs placebos in peptic ulcer therapy. A controlled doubleblind investigation // JAMA. 1973. 226. P. 1181–1185.
- Бордин Д. С., Мауарова А. А., Кожурина Т. С. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни альгинатами // Лечащий Врач. 2008. № 6. P. 93–94.
- Mandel K. G., Daggy B. P., Brodie D. A., Jacoby H. I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // Aliment Pharmacol Ther. 2000. № 14. P. 669–690.
- Булгаков С. А. Гевискон при изжоге, обусловленной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Фарматека. 2011. № 11. С. 54–58.
- Williams D. L., Haigh G. G., Redfern J. N. The symptomatic treatment of heartburn and dyspepsia with Liquid Gaviscon: a multicentre general practitioner study // J Int Med Res. 1979. № 7. P. 551–555.

27. *Chatfield S.* A comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Curr Med Res Opin.* 1999. 15. P. 152–159.
28. *Manabe N., Haruma K., Ito M., Takahashi N.* et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // *Dis Esophagus.* 2012. 25. P. 373–380.
29. *Pouchain D., Bigard M., Liard F., Childs M.* et al. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial // *BMC Gastroenterol.* 2012. 12. P. 18.
30. *Lindow S. W., Regnell P., Sykes J., Little S.* An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (gaviscon advance) in the treatment of heartburn during pregnancy // *International Journal of Clinical Practice.* 2003. 57 (3). P. 175–179.
31. *Hutt H. J., Tauber O., Flach D.* Gaviscon in the treatment of reflux disease. Results of an observational study // *Fortschritte der Medizin.* 1990. 108. P. 598–600.
32. *De Bellis I., Epifani S., Maiorino R., Tardio R.* Gastroesophageal reflux in pregnancy // *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.* 1999; 21 (1): 17–19.
33. *Uzan M., Uzan S., Sureau C., Richard-Berthe C.* Pyrosis and regurgitations during pregnancy. Efficacy and innocuousness of a treatment with Gaviscon suspension // *Revue Francaise de Gynecologie et d'Obstetrique.* 1988. 83 (7–9). P. 569–572.
34. *Strugala V., Bassin J., Swales V. S., Lindow S. W.* et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy // *ISRN Obstet Gynecol.* 2012. 2012. P. 481870.
35. *Янова О.* Современное понимание патофизиологических аспектов ГЭРБ и подходы к ее фармакотерапии // *Врач.* 2013. № 3. С. 41–44.
36. *Васильев Ю. В., Машарова А. А., Янова О. Б., Кожурина Т. С., Бордин Д. С.* Опыт применения Гевискона в устранении желудочно-пищеводного рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Consillium medicum. Гастроэнтерология (приложение).* 2007. № 2. С. 3–5.
37. *Furuta T., Shirai N., Watanabe F.* et al. Effect of the cytochrome P450 C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. 72. P. 453–460.
38. *McKay A. P., Wraight E. P., Hunter J. O.* The alginate raft: a scintigraphic evaluation // *Br J Clin Pract.* 1989. 43 (suppl 66). P. 20–24.
39. *Malmud L. S., Fisher M. S.* Scintigraphic detection of gastroesophageal reflux // In: Alavi A, Arger PH (eds) *Multiple Image Procedures*, vol 3. New York: Grune & Stratton. 1980. P. 97–119.
40. *Washington N.* Handbook of Antacids and Anti-reflux Agents // Boca Raton: CRC Press. 1991. 310 p.
41. *Бордин Д. С., Машарова А. А., Дроздов В. Н., Фирсова Л. Д., Кожурина Т. С.* Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 12. P. 102–107.
42. *Strugala V., Dettmar P., Sarratt K.* et al. Randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over-the-counter heartburn treatments // *J. Int. Med. Res.* 2010; 38: 449–457.
43. *Kwiatk M., 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 (1). P. 59–66.
44. *De Ruigh A., Roman S., Chen J., Pandolfino J. E., Kahrilas P. J.* Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study./ *Aliment Pharmacol Ther.* 2014. 40 (5). P. 531–537.
45. *Thomas E., Wade A., Crawford G., Jenner B., Levinson N., Wilkinson J.* Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) — a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014. 39 (6). P. 595–602.



GAVISCON®
ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Устраняет рефлюкс*
Нейтрализует «кислотный карман»**

Дата выхода материала: Июнь 2014
Номер материала: 000256
Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения рефлюкс-эзофагита
Рег.Уд.: ЛП-001624, ЛП - 001587

* Dettmar P, et al. *Indian J Med Res.* 2006; 123(4): 517-24
** Kwiatek M.A. et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(1): 59-66

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, наша компания не рассчитывает на первоочередную рекомендацию нашей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии

И. В. Сарвилина, доктор медицинских наук

Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону

Резюме. Проведен сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты при желчнокаменной болезни (ЖКБ) I стадии. Рекомендована к применению стратегия терапии ЖКБ I стадии препаратом урсодезоксихолевой кислоты, обеспечивающая профилактику развития ЖКБ II и III стадий.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, желчнокаменная болезнь, клинико-экономический анализ.

Abstract. The comparative clinical and economic analysis of the application of ursodeoxycholic acid drugs in patients with gallstone disease I stage was carried out. We have recommended the strategy of the therapy, providing prevention of the development of gallstone disease II and III stages.

Keywords: ursodeoxycholic acid, gallstone disease, clinical and economic analysis.

Сегодня желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает второе место по распространенности после язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Истинную заболеваемость ЖКБ охарактеризовать трудно из-за латентного течения заболевания у 70–80% пациентов. В экономически развитых странах частота ЖКБ составляет 10–30% населения [1, 2]. Распространенность заболевания зависит от пола и возраста. Женщины страдают в два раза чаще, чем мужчины [3]. В возрасте старше 40 лет ЖКБ страдает каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина. В возрасте до 50 лет заболеваемость ЖКБ составляет 7–11%, в группе лиц 50–69 лет — 11–23%, а среди лиц старше 70 лет — 33–50% [4].

Важной задачей является лекарственная профилактика прогрессирования ЖКБ на начальной стадии, когда формируется билиарный сладж. Распространенность билиарного сладжа в общей популяции составляет 1,7–4%, у лиц с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 7,5% [5].

Как известно, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, гидро-

фильный стереоизомер хенодесоксихолевой кислоты) применяются для лечения хронической холестатической болезни печени, включающей ЖКБ на стадии билиарного сладжа. Фармакодинамика препаратов связана с реализацией следующих эффектов УДХК: литолического, холеретического, иммуномодулирующего, гипохолестеринемического, антиапоптотического, антифибротического и цитопротективного эффектов [6].

Именно препараты УДХК могут рассматриваться сегодня в качестве эффективных средств лечения ЖКБ I стадии и профилактики ее прогрессирования. Однако препараты УДХК, представленные на фармацевтическом рынке России, отличаются по параметрам фармацевтической эквивалентности, биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности, безопасности, затратной эффективности. Согласно данным различных исследований, проведенных с использованием одинаковых доз препаратов УДХК разных производителей, часто у больных существенно отличалась концентрация УДХК в пузырной желчи, что особенно важно при лечении билиарной патологии, где концентрация УДХК в пузырной желчи играет ключевую роль: чем она выше, тем скорее можно ожидать эффекта терапии [6, 7].

Рост расходов на медицинскую помощь пациентам с ЖКБ при огра-

ниченных возможностях финансирования определяет необходимость искать пути рационализации медицинских расходов при условии сохранения качества медицинской помощи и ее профилактической направленности. Данную задачу можно решить на основе экономической оценки эффективности медицинских технологий, применяющихся для лечения ЖКБ, одним из инструментов которой является клинико-экономический анализ [8]. До сих пор отсутствует объективная сравнительная оценка препаратов УДХК по показателям клинико-экономического анализа, которая позволяет принимать решение о включении препаратов УДХК в стандарты и протоколы ведения пациентов с ЖКБ.

Целью работы явилось проведение сравнительного клинико-экономического анализа применения препаратов УДХК (Урсофальк®, капсулы, 250 мг, 100 капсул, Dr. Falk Pharma GmbH, Германия; Урсосан®, капсулы, 250 мг, 100 капсул, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чехия) при ЖКБ I стадии (стадия билиарного сладжа).

Методы исследования

Клинико-экономический анализ проводился в соответствии с требованиями отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования», применяемого в РФ, и Приказа

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 ноября 2004 г. № 261 «Стандарт медицинской помощи больным желчнокаменной болезнью» [9, 10].

В исследование включено 80 пациентов (32 мужчины, 48 женщин) с диагнозом «Желчнокаменная болезнь, I стадия» (согласно классификации Научного общества гастроэнтерологов России, 2002). Средний возраст пациентов составил $34,2 \pm 5,5$ лет, средний рост — $171,4 \pm 9,5$ см, средний вес — $75,7 \pm 6,8$ кг.

Критерии включения в исследование: амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 40 лет с ЖКБ I стадии; отсутствие патологии почек, сердечно-сосудистой системы; добровольное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: ЖКБ II, III стадии; сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, отказ пациента от участия в исследовании; желудочно-кишечные кровотечения (кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не обусловленные варикозным расширением вен пищевода; кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода; кровотечения из тонкой и толстой кишки); беременные или кормящие грудью женщины; повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонентов препарата; активный туберкулез; наличие у пациента психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии; алкоголизм и наркомания в настоящее время либо в анамнезе; пациенты, страдающие злокачественным новообразованием любой локализации, о которых было известно на момент включения в исследование; участие пациента в другом клиническом исследовании в течение последних 3 месяцев; параллельное участие пациента в другом аналогичном исследовании; пациент может быть исключен из исследования по административным причинам.

Проводилось компьютерное формирование рандомизированного списка пациентов, включенных в исследование, и определялась схема лечения для следующих групп: I группа (40 человек) — пациенты с билиарным сладжем, получавшие по 750 мг УДХК в сутки (3 капсулы Урсофальк®), перорально 1 раз в день, в 20.00, запивая небольшим количеством жидко-

сти, 6 месяцев; II группа (40 человек), пациенты с билиарным сладжем, получавшие по 750 мг УДХК в сутки (3 капсулы Урсосан®), перорально 1 раз в день, в 20.00, запивая достаточным количеством жидкости, 6 месяцев. В случае невысокой эффективности стартовой дозы УДХК выполнялось титрование дозы до 1000 мг УДХК в сутки в каждой группе пациентов. Длительность исследования — 6 месяцев.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов предполагала оценку жалоб и анамнеза заболевания, визуального исследования, пальпации и перкуссии, показателей общего и биохимического анализов крови (общий билирубин и его фракции, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза), ультразвуковых признаков билиарного сладжа (эхонеоднородная взвесь, сгустки, замазкообразная желчь, микрохолелитиаз), ультразвукового исследования (УЗИ) печени, длительности заболевания к моменту исследования, длительности приема стандартной терапии и препаратов УДХК, наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ, заболеваний других органов и систем, сопутствующей терапии.

Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов УДХК включала динамику показателей качества жизни (КЖ) по специализированному опроснику «Gallstone Impact Checklist» (GIC) [11], общего и биохимического анализов крови, УЗИ печени и желчного пузыря с характеристикой пузырной желчи (SonoAce R3, Medison Samsung, Южная Корея). Мониторинг безопасности терапии предполагал оценку частоты, характера, выраженности, длительности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и их связь с приемом препаратов (шкалы FDA, Наранжо) [12, 13]. Оценивалась суммарная величина взвешенного коэффициента НЛР ($K_{нлр}$).

Определение затрат на ведение больных предполагало оценку прямых затрат на лечение ЖКБ I стадии, включавших затраты на терапию препаратами Урсофальк® и Урсосан® в течение 6 месяцев, стандартную 10-дневную терапию дротаверина гидрохлоридом ежемесячно (стоимость одной упаковки — 15 руб.) и амбулаторное обслуживание (прием врача — 252,85 руб., УЗИ-мониторинг состояния пузырной

желчи и печени — 400 руб., общий анализ крови — 120 руб., биохимический анализ крови, 6 показателей — 300 руб.) 1 раз в месяц, затраты на дополнительную диагностику и лечение в случае неэффективной терапии. Косвенные медицинские затраты пациентов были одинаковы. В качестве критерия эффективности была взята действенность, которая оценивалась по проценту снижения признаков литогенности желчи по данным УЗИ: эхооднородная взвесь, эхонеоднородная взвесь, сгустки, замазкообразная желчь, микрохолелитиаз; поддержание показателей общего и биохимического анализов крови на уровне референсных значений. Для определения затрат на медицинские услуги использовались тарифы на поликлинические медицинские услуги ТФОМС РО на 2014 год для пациентов с ЖКБ [14]. Для оценки затрат на лекарства использованы данные о ценах на лекарства Реестра лекарственных средств РФ. Выполнен анализ минимизации затрат при использовании препаратов УДХК (Урсофальк®, Dr. Falk Pharma GmbH, Германия; Урсосан®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) у пациентов исследуемых групп. Важным в оценке стоимости полного курса лечения препаратами УДХК ЖКБ I стадии и анализе эффективности затрат на лечение является определение процента больных для достижения целевой дозы, которая соответствует высокому уровню эффективности и безопасности (минимальное количество НЛР) терапии.

Расчеты соотношения затраты/эффективность для каждого из вариантов лечения ЖКБ I стадии проводились по формуле: $Kэ = C/Эф$, где $Kэ$ — коэффициент затратной эффективности, C — стоимость всех медицинских затрат при лечении конкретным препаратом; $Эф$ — количественное выражение эффективности лекарственных средств. При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов лечения по сравнению с другим был проведен инкрементальный анализ с расчетом коэффициента. Формула ICER = затраты 1-го метода — затраты 2-го метода / $Эф$ 1-го метода — $Эф$ 2-го метода, где ICER — инкрементальный коэффициент. Данный анализ проводили для определения дополнительных затрат для предотвращения одного случая обострения ЖКБ/прогрессирования ЖКБ. Для клинико-

Таблица 1

Динамика признаков билиарного сладжа по данным УЗИ и титрование дозы УДХК в исследуемых группах пациентов

УЗИ-характеристики пузырной желчи	I группа (n = 40), чел.	II группа (n = 40), чел.
«0» день исследования Урсофальк®, 750 мг; Урсосан®, 750 мг		
Эхооднородная билиарная желчь	0	0
Эхонеоднородная взвесь	27	25
Сгустки	5	6
Замазкообразная желчь	5	4
Микрохолелитиаз	3	5
«90» день исследования Урсофальк®, 750 мг; Урсосан®, 750 мг		
Эхооднородная билиарная желчь	17	3
Эхонеоднородная взвесь	19	24
Сгустки	0	4
Замазкообразная желчь	2	4
Микрохолелитиаз	2	5
«180» день исследования Урсофальк®, 750 мг; Урсосан®, 1000 мг		
Эхооднородная билиарная желчь	35	31
Эхонеоднородная взвесь	3	4
Сгустки	0	1
Замазкообразная желчь	2	3
Микрохолелитиаз	0	1

экономической оценки применения препаратов Урсофальк® и Урсосан® у пациентов с ЖКБ I стадии была использована «модель анализа решений» на основе рекомендаций международного общества фармакоэкономических исследований (International Society for Pharmacoeconomics Outcomes and Research, ISPOR, 2002).

Статистическую обработку материала исследования проводили на основе программы Statistica 12.0 (Statsoft, Россия).

Результаты

В «0» день исследования у всех пациентов верифицирована ЖКБ I стадии на основе жалоб (латентная форма — 19 человек, диспепсическая форма — 61 человек) и анамнеза заболевания (ЖКБ в семейном анамнезе — 75 человек, малоподвижный образ жизни — 74 человека, погрешности в диете — 80 человек), признаков билиарного сладжа (табл. 1). Все лабораторные показатели находились в пределах референсных значений у пациентов обеих групп при включении в исследование, что отражало неосложненное течение ЖКБ.

В «0» день исследования у всех пациентов выявлены неравномерное распределение средних значений суммарной балльной оценки шкал, составляющих общий счет опросника GIC (табл. 2). Наибольшее среднее значение КЖ

Таблица 2
Динамика средних показателей качества жизни у пациентов с ЖКБ I стадии по опроснику GIC, в баллах

Шкалы GIC	I группа (n = 40) M ± SEM	Средний балл	II группа (n = 40) M ± SEM	Средний балл
«0» день исследования				
Боль	12,8 ± 1,2	1,07	12,4 ± 1,0	1,04
Диспепсия	18,5 ± 1,5	1,55	17,9 ± 1,3	1,62
Эмоции	16,3 ± 1,3	1,31	17,3 ± 1,3	1,34
Питание	20,9 ± 1,7	2,95	21,3 ± 1,9	2,88
Общий счет	68,5 ± 3,7	1,78	68,9 ± 3,9	1,72
«180» день исследования				
Боль	6,5 ± 0,7 1)***	0,85	9,5 ± 0,9 1)*2)**	0,97
Диспепсия	11,3 ± 1,1 1)***	1,03	15,3 ± 1,3 1)*2)***	1,22
Эмоции	9,5 ± 0,9 1)***	1,11	11,7 ± 1,1 1)***2)*	1,29
Питание	15,6 ± 1,2 1)***	1,53	18,8 ± 1,4 1)*2)*	2,13
Общий счет	42,9 ± 2,7 1)***	1,15	54,3 ± 3,1 1)***2)***	1,35

Примечание. n — количество пациентов в группе; достоверность различий: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; достоверность различий по t-критерию Стьюдента: 1) в I или во II группе в «0» и «180» день исследования соответственно; 2) между I и II группами в «180» день исследования.

отмечено для шкалы питания и наименьшее — для шкалы боли, что свидетельствует о снижении КЖ у данного контингента пациентов в большей степени за счет диспепсических жалоб и в меньшей степени за счет боли.

Оценка признаков билиарного сладжа на «90» день исследования продемонстрировала выраженное умень-

шение количества пациентов с признаками билиарного сладжа в I группе пациентов, принимавших 750 мг УДХК (3 капсулы Урсофальк®), по сравнению со II группой пациентов, принимавших 750 мг УДХК (3 капсулы Урсосан®), что продиктовало необходимость титрования суточной дозы УДХК до 1000 мг (4 капсулы Урсосан®)

Таблица 3

Анализ минимизации затрат при использовании препаратов УДХК в группах пациентов с ЖКБ I стадии

Показатель	Урсофальк®, Dr. Falk Pharma GmbH, Германия	Урсосан®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чехия
Содержание активного вещества в одной капсуле, мг	250	250
Число капсул, содержащее целевую суточную дозу	3	4
Цена упаковки, руб.	1853	1421
Цена одной капсулы, руб.	18,53	14,21
Число капсул в упаковке	100	100
Стоимость курса лечения ЖКБ I стадии (180 дней), руб. для одного пациента	10006,2	10231,2

Таблица 4

Сравнительная стоимость поликлинического лечения пациентов ЖКБ I стадии при применении препаратов УДХК

Виды затрат	Затраты при терапии, руб.	
	Урсофальк®, Dr. Falk Pharma GmbH, Германия (n = 40)	Урсосан®, ПРО.МЕД.ЦС, Прага а.о., Чехия (n = 40)
Амбулаторное ведение пациента (180 дней), в т. ч. затраты	663 132	759 760
• на лекарства (препарат УДХК + дротаверина гидрохлорид)	405 648	416 448
• на медицинское обслуживание (прием врача + УЗИ печени и желчного пузыря + лабораторные анализы)	257 484	343 312

Таблица 5

Результаты оценки среднестатистической эффективности при применении препаратов УДХК пациентами ЖКБ I стадии

Режим терапии	Эф, %
Урсофальк®, n = 40	87,5
Урсосан®, n = 40	77,5
Кз, условные единицы	
Урсофальк®, n = 40	7578,6
Урсосан®, n = 40	9803,3
Процент пациентов для достижения целевой дозы, %	
Урсофальк®, n = 40	100
Урсосан®, n = 40	95
ICER (Урсофальк®/Урсосан®), условные единицы	9662,8
Примечание. n — количество пациентов в группе; Кз — коэффициент затратной эффективности; С — стоимость всех медицинских затрат при лечении конкретным препаратом; Эф — количественное выражение эффективности лекарственных средств; ICER — инкрементальный коэффициент.	

во II группе (табл. 1). В период наблюдения «90»–«180» дни исследования у двух пациентов II группы зарегистрированы диспепсические жалобы и усиление боли в правом подреберье, что потребовало проведения дополнительных консультаций врача, диагностики, терапии, устраняющей жалобы, и уменьшения дозы препарата Урсосан® до 750 мг/сут. На «180» день исследования наиболее выраженное улучшение показателей КЖ по всем шкалам опросника GIC отмечалось в I группе пациентов, принимавших Урсофальк®, по сравнению со II группой пациентов, получавших Урсосан®.

Зарегистрированы предсказуемые НЛР при приеме препарата Урсосан®

(тошнота, n = 2 человека; абдоминальная боль, n = 2 человека), верифицированные как средней степени тяжести, требующие уменьшения дозы препарата и имеющие $K_{нлр}$ — 0,21.

Выполненный анализ минимизации затрат при использовании препаратов УДХК продемонстрировал тот факт, что при разной стоимости единицы препаратов (стоимость одной капсулы препарата Урсофальк® больше, чем стоимость одной капсулы препарата Урсосан®) отмечено увеличение стоимости курса лечения ЖКБ I стадии при применении препарата Урсосан® (табл. 3).

Суммарные прямые затраты на 6-месячную терапию ЖКБ I стадии препаратами УДХК представле-

ны в табл. 4: стоимость амбулаторного ведения пациентов во II группе оказалась выше стоимости амбулаторного ведения пациентов в I группе.

Большой процент пациентов, достигших целевой дозы препарата, наибольшая эффективность и наименьший коэффициент затратной эффективности показаны для терапии ЖКБ I стадии препаратом Урсофальк® в сравнении с терапией препаратом Урсосан®. Дополнительные затраты для предотвращения одного случая обострения ЖКБ/прогрессирования ЖКБ при сравнении двух стратегий лечения составили 9662,8 руб. (табл. 5). Модель анализа решений для оценки клинико-экономической эффективности применения оцениваемых стратегий лечения при ЖКБ I стадии представлена на рис.

Обсуждение

Статистически значимые различия в показателях КЖ пациентов с ЖКБ I стадии по шкалам опросника GIC и динамике признаков билиарного сладжа по данным УЗИ, выявленные НЛР при применении стратегии терапии препаратом Урсосан® обусловили снижение процента пациентов с ЖКБ I стадии, достигших целевой дозы препарата Урсосан®, а также более низкие значения показателя эффективности терапии по сравнению с аналогичным показателем в группе пациентов, принимавших Урсофальк®. Отличия в терапевти-



ческой эквивалентности двух стратегий терапии могут быть связаны с различиями фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности двух препаратов УДХК, что требует дополнительных исследований. Представленные выше различия повлияли на экономические показатели ведения пациентов с ЖКБ I стадии.

При разной начальной стоимости единицы препаратов (условная единица — капсула), суммарные затраты на лекарственную терапию в I группе пациентов, принимавших Урсосан®, оказались ниже затрат на терапию препаратом Урсосан® во II группе пациентов за счет наличия этапа титрования дозы последнего до целевой дозы и большего числа вероятностных событий, связанных с развитием НЛР.

Выполненный анализ структуры затрат показал, что затраты на амбулаторное обслуживание пациентов оказались больше в условиях терапии препаратом Урсосан®, чем препаратом Урсосан®, что было связано с увеличением количества посещений врача и точек контроля признаков билиарного сладжа методом УЗИ, приемом дополнительной терапии, направленной на устранение предсказуемых НЛР, на фоне лечения препаратом Урсосан® в период титрования дозы.

Результаты клиничко-экономического исследования позволили выбрать режим терапии ЖКБ I стадии, предполагавший прием препарата Урсосан® в дозе 750 мг в сутки, как наименее затратно-эффективный и рекомен-

довать его к включению в стандарты и протоколы ведения пациентов с этой патологией.

Таким образом, при выборе лекарственного средства для ведения пациента с ЖКБ I стадии следует учитывать не только абсолютную стоимость упаковки препарата, но и взаимосвязанные показатели терапевтической и экономической эффективности терапии, т. е. клиничко-экономической эквивалентности сравниваемых режимов лечения. Применение в качестве терапии при лечении ЖКБ I стадии стратегии препарата Урсосан® является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Выводы

1. Обнаружена достоверная высокая эффективность и безопасность приема лекарственного препарата УДХК Урсосан® с целью лечения ЖКБ I стадии и лекарственной профилактики ЖКБ II и III стадий.
2. Выявлена доминирующая экономическая альтернатива в лекарственной терапии ЖКБ I стадии, предусматривающая применение препарата УДХК Урсосан® и характеризующаяся наименьшим среднестатистическим коэффициентом.
3. Продемонстрирована целесообразность внедрения в поликлиническую практику ведения пациентов с ЖКБ I стадии режима лекарственной профилактики, предполагающего применение препарата УДХК Урсосан® в суточной дозе 750 мг в течение 6 месяцев с учетом дан-

НЫХ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА. ■

Литература

1. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
2. Halldestam I., Kullman E., Borch K. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample // Br J Surg. 2009, 96 (11): 1315–1322.
3. Максимов В. А. Патология гепатобилиарной системы и билиарная недостаточность. М.: Издательство «АдамантЪ», 2013. 496 с.
4. Shaffer E. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21 st century? // Curr Gastroenterol Rep. 2005, 7 (2): 132–140.
5. Григорьева И. Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; 6: 17–20.
6. Sugerman H., Brewer W., Shiffman M. et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss // Am J Surg. 1995, 169 (1): 91–96.
7. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук, Богданов Р. Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий Врач. 2007, 6: 24–28.
8. Воробьев П. А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамед, 2000. 80 с.
9. Об утверждении отраслевого стандарта «Клиничко-экономические исследования. Общие положения»: Приказ № 163 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
10. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 ноября 2004 г. № 261 «Стандарт медицинской помощи больным желчнокаменной болезнью».
11. Russell M., Preshaw R., Brant R., Bultz B., Page S. Disease -specific quality of life: the Gallstone Impact Checklist. Clinical and Investigative Medicine // Médecine Clinique Et Experimentale. 1996, 19 (6): 453–460.
12. Davies E., Rowe P., James S. et al. An Investigation of Disagreement in Causality Assessment of Adverse Drug Reactions // Pharm. Med. 2011, 25 (1): 17–24.
13. «MedWatch — What Is A Serious Adverse Event?» Archived from the original on 29 September 2007. Retrieved 2007–09–18.
14. Тарифы на оплату медицинской помощи для ТФОМС субъектов РФ. <http://www.rostov-tfoms.ru/reestry-spravochniki/spravochniki/tfoms>.

Урсофальк

Урсодеоксихолевая кислота

**Золотой стандарт в лечении
холестатических заболеваний печени**



- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Анализ влияния антисекреторной терапии на качество жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте

О. А. Денисова¹

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

А. П. Денисов, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОМГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Показатели качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью являются дополнительными информативными характеристиками, необходимыми для комплексной оценки функционального состояния больных, а также его мониторингирования и определения эффективности лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, качество жизни, пожилые больные, пантопризол, омепразол, изжога, клинические симптомы.

Abstract. Indicators of quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease are more informative characteristics necessary for a comprehensive assessment of the functional status of patients, as well as its monitoring and determining the effectiveness of treatment.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, quality of life, elderly patients, pantoprazole, omeprazole, heartburn, clinical symptoms.

Демографические сдвиги, наблюдаемые в последние десятилетия, привели к повсеместному старению населения [1, 2]. На этом фоне отмечается достоверное увеличение частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а также ее осложнений, что привлекает повышенное внимание специалистов разных специальностей. Пожилой больной в большей степени подвергается воздействию разных неблагоприятных факторов (множественные острые и хронические заболевания, различные медикаментозные воздействия, социальная изоляция и др.), взаимодействие которых оказывает негативное влияние на качество жизни (КЖ). На современном этапе КЖ признано одним из ключевых понятий, важным критерием общего благополучия человека [3–5], позволяющим оценить восприятие заболевания и лечения самим пациентом, а также его общее самочувствие.

Целью настоящей работы была оценка клинической эффективности применения антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) с позиции параметров КЖ больных ГЭРБ.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 110 больных ГЭРБ, отвечающих следующим критериям включения: возраст старше 24 лет, подписанное информированное согласие, для женщин детородного возраста адекватная контрацепция, наличие признаков ГЭРБ по данным эзофагогастроуденоскопии. Критериями исключения были: терминальная фаза любого заболевания, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественное новообразование любой локализации, осложненное течение рефлюксной болезни (пищевод Барретта, стеноз пищевода), доказанная дисплазия пищевода, а также повышенная чувствительность или невосприимчивость к терапии омепразолом в анамнезе, отсутствие адекватной контрацепции, беременность.

Все пациенты были разделены на две возрастные группы, равные по количеству: основная группа — лица в возрасте 60–86 лет (из них 56,4% мужчин, 43,6% женщин), группа сравнения — лица 25–59 лет (85,5% и 14,5% соответственно). Средний возраст пожилых больных составил $70,12 \pm 2,9$ года, пациентов до 60 лет $44,88 \pm 2,2$ года соответственно. Деление на возрастные категории осуществлялось согласно классификации, принятой на Международном совещании Всемирной организации здраво-

охранения (World Health Organization, WHO) по проблеме геронтологии (Киев, 1963) — молодой и зрелый возраст (20–44 года), средний (45–59), пожилой (60–74), старческий (75–89).

Диагноз ГЭРБ ставился на основании клинической картины, данных эндоскопического исследования и суточной рН-метрии в соответствии со «Стандартом специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», утвержденным Приказом МЗиСР РФ № 722н от 09.11.2012 г. и Стандартами «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*» (5-е Московское соглашение, с дополнениями, принятыми 05.03.10 на 10 съезде Научного общества гастроэнтерологов России).

Дизайн: открытое когортное проспективное контролируемое исследование.

Исследуемые точки:

- скрининговый визит;
- 1-й контрольный визит через 28 дней (4 недели) после начала лечения;
- 2-й контрольный визит через 42 дня (6 недель) после начала лечения;
- 3-й контрольный визит через 56 дней (8 недель) после начала лечения.

На каждом визите пациенты заполняли анкету КЖ согласно опроснику SF-36, включающему вопросы по вось-

¹ Контактная информация:
olgad571@mail.ru

ми шкалам: физическое функционирование — PF (Physical Functioning), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, — RP (Role-Physical Functioning), телесная боль — BP (Bodily pain), общее здоровье — GH (General Health), жизненная активность — VT (Vi-tality), социальное функционирование — SF (Social Functioning), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, — RE (Role-Emotional) и психическое здоровье — MH (Mental Health). Баллы для каждой шкалы варьировали в пределах от 100 (максимальный результат — полное благополучие) до 0. Шкалы объединяли в две группы, которые определяют физический компонент здоровья (РН — physical health) и психологический компонент здоровья (МН — mental health). Наряду с этим самочувствие больных оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм — плохое самочувствие, 100 мм — отличное самочувствие.

В соответствии с дизайном исследования после деления пациентов на возрастные группы, проведения фиброгастродуоденоскопии и суточной рН-метрии, в зависимости от полученных данных назначалась антисекреторная терапия ИПП, которая проводилась в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации в течение 4–8 недель в стандартной суточной дозировке: омепразол 40 мг или пантопрозол 80 мг. Эффективность лечения больных оценивалась по степени купирования основных клинических симптомов, а также динамики результатов инструментальных исследований, показателей ВАШ и оценки КЖ.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с использованием статистического пакета прикладных программ SPSS 12.0. Для сравнительной характеристики полученных результатов и выявления основных закономерностей использовались t-критерий Стьюдента, критерий соответствия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее частыми симптомами в исследуемых возрастных группах были изжога (74,5 на 100 у пожилых пациентов и 63,6 на 100 в подгруппе молодого и зрелого возраста), регургитация (80,0 и 73,6 на 100 соответственно) и отрыжка (69,1 и 69,1 на 100 соответ-

Частота клинических симптомов у пациентов с ГЭРБ на фоне лечения (на 100 пациентов)

Таблица 1

Симптом	До начала лечения в основной группе	До начала лечения в группе сравнения	28-й день лечения в основной группе	28-й день лечения в группе сравнения
Изжога	63,6	74,5	7,3	1,8
Регургитация	80,0	63,6	5,5	5,5
Отрыжка	69,1	69,1	29,1	12,7
Ретростеральная боль	40,0	7,3	5,5	-
Головная боль	70,9	41,8	56,4	14,5
Нарушение сна	67,3	25,5	43,6	10,9
Общая слабость	66,1	7,3	40,3	6,1
Одышка	44,1	6,9	28,2	5,8
Дискомфорт в области сердца	83,6	43,6	59,6	31,5

Стартовые показатели КЖ пациентов в исследуемых подгруппах согласно шкалам опросника SF-36 (в средних значениях)

Таблица 2

Шкала	Основная группа, 1-я подгруппа	Основная группа, 2-я подгруппа	p	Группа сравнения, 1-я подгруппа	Группа сравнения, 2-я подгруппа	p
PF	32,23 ± 6,03	29,34 ± 6,03	0,736	30,68 ± 5,15	41,12 ± 4,97	0,153
RP	52,30 ± 3,97	52,02 ± 3,55	0,958	59,52 ± 3,32	66,68 ± 3,68	0,171
BP	50,43 ± 5,47	55,32 ± 6,44	0,566	60,73 ± 6,13	63,56 ± 6,71	0,757
GH	38,17 ± 2,63	35,28 ± 2,97	0,471	46,63 ± 2,84	42,84 ± 3,71	0,413
VT	49,20 ± 3,86	46,77 ± 2,60	0,619	59,19 ± 1,79	50,52 ± 3,46	0,023
SF	59,50 ± 3,17	63,33 ± 4,28	0,219	61,39 ± 4,28	72,08 ± 3,26	0,008
RE	76,12 ± 3,48	78,34 ± 3,37	0,652	82,72 ± 2,32	81,95 ± 3,50	0,368
MH	59,24 ± 1,08	59,44 ± 1,53	0,933	60,72 ± 1,10	66,53 ± 1,61	0,216
MHs	48,94 ± 1,13	49,70 ± 1,06	0,629	49,34 ± 1,11	50,22 ± 0,82	0,07
PHs	31,85 ± 1,73	31,37 ± 1,87	0,851	32,10 ± 0,86	37,08 ± 1,65	0,435

ственно) разной степени выраженности, которые встречались со статистически сопоставимой частотой. С увеличением возраста больных отмечалось статистически значимое увеличение числа лиц с ретростеральной болью с 7,3 на 100 до 40,0 на 100, кашлем с 10,9 до 54,5 на 100 и дисфагией с 3,6 до 16,4 на 100, что объяснялось возрастными анатомическими, биохимическими, патофизиологическими особенностями, присущими данной возрастной группе и определявшими своеобразие клинических проявлений ГЭРБ. Кроме основных жалоб со стороны пищеварительной системы больные ГЭРБ предъявляли множество других разнообразных соматических жалоб: одышку, дискомфорт в области сердца, нарушение сна, головную боль, отсутствие сил, снижение настроения (табл. 1).

Сочетание многочисленных соматических жалоб с выраженной изжогой заставляет предположить наличие пси-

хической дезадаптации у таких больных. Тогда как согласно исследованиям Д.С. Бордина [6], психическая дезадаптация, возникающая у больных ГЭРБ, является самостоятельным фактором формирования клинической картины у 9,1% больных и одной из причин неэффективности лечения. С целью уточнения стартового физического и психологического компонента здоровья, а также их динамики на фоне антисекреторной терапии проведено анкетирование больных по опроснику SF-36 (табл. 2). По результатам стартового обследования КЖ пациентов ГЭРБ оказалось существенно ниже по всем шкалам по сравнению с КЖ здоровых лиц, обследованных в Англии [7].

Основная группа, 1-я подгруппа — основная группа, получающая омепразол; основная группа, 2-я подгруппа — основная группа, получающая пантопрозол; группа сравнения, 1-я подгруппа — группа сравнения, получающая омепразол; группа сравнения, 2-я под-

Таблица 3

Показатели КЖ пациентов в исследуемых подгруппах согласно шкалам опросника SF-36 на 56-й день лечения (в средних значениях)

Шкала	Основная группа, 1-я подгруппа	Основная группа, 2-я подгруппа	p	Группа сравнения, 1-я подгруппа	Группа сравнения, 2-я подгруппа	p
PF	62,02 ± 6,14	81,92 ± 4,90	0,034	91,0 ± 2,40	96,42 ± 1,90	0,087
RP	87,51 ± 3,45	82,30 ± 2,13	0,155	95,68 ± 2,95	96,43 ± 1,42	0,815
BP	97,89 ± 2,11	97,89 ± 2,11	1,000	90,61 ± 4,12	97,28 ± 2,71	0,757
GH	50,44 ± 3,64	61,39 ± 2,75	0,001	65,69 ± 3,28	66,87 ± 4,26	0,183
VT	54,19 ± 2,43	60,78 ± 3,49	0,131	62,53 ± 3,93	68,33 ± 1,90	0,283
SF	86,11 ± 3,33	91,35 ± 5,12	0,125	94,35 ± 5,18	93,05 ± 5,10	0,522
RE	95,37 ± 2,05	95,37 ± 2,05	0,999	98,72 ± 1,28	94,65 ± 2,07	0,109
MH	65,14 ± 1,10	67,42 ± 1,34	0,197	70,72 ± 1,10	66,53 ± 1,61	0,446
MHs	50,16 ± 0,89	50,84 ± 0,74	0,626	49,34 ± 1,11	47,17 ± 1,15	0,160
PHs	46,26 ± 1,65	52,57 ± 1,43	0,045	54,27 ± 0,94	56,43 ± 0,89	0,107

Таблица 4

Показатели КЖ пациентов в исследуемых подгруппах согласно ВАШ в динамике (в %)

Уровень КЖ	Терапия омепразолом в основной группе		Терапия омепразолом в группе сравнения		Терапия пантопразолом в основной группе		Терапия пантопразолом в группе сравнения	
	Визиты							
	1	3	1	3	1	3	1	3
5–6 баллов	78,0	3,6	63,3	–	76,0	–	80,0	–
7–8 баллов	12,0	92,9	36,7	44,4	14,0	72,2	20,0	28,6
9–10 баллов	–	3,6	–	55,6	–	27,8	–	71,4

группа — группа сравнения, получающая пантопразол.

Показатели КЖ во всех возрастных группах в начале наблюдения оказались сопоставимы по большинству шкал, но по некоторым шкалам в старшей группе исходные показатели были значительно ниже. Более низкие параметры КЖ на фоне выраженной клинической симптоматики были зафиксированы в обеих группах по шкалам физического функционирования, общего здоровья, жизнеспособности, а также в группе, определяющей психологический компонент здоровья. В рамках шкалы физического благополучия снижение КЖ больных обусловлено болевым синдромом, а также наличием чувства усталости, в том числе из-за нарушений сна, не приносящего необходимого отдыха. В рамках шкалы психического здоровья больные испытывали недостаток положительных эмоций, нарушались отношения с окружающими и близкими людьми. Более низкие показатели по всем опросникам отмечены достоверно чаще у мужчин в сравнении с женщинами, так как последние в меньшей степени подвергались отрицательному воздействию болезни.

На 56-й день лечения ИПП у больных всех возрастных групп подавляющее большинство основных клинических симптомов заболевания было купировано, что сопровождалось улучшением параметров КЖ как по данным опросника SF-36, так и по данным ВАШ. Несмотря на общую положительную динамику, результаты, полученные в группе пожилых пациентов, принимавших пантопразол, были статистически значимо выше ($p < 0,05$) показателей группы омепразола (табл. 3). Хотя в группе пациентов моложе 60 лет статистически значимых различий в параметрах КЖ в зависимости от вида антисекреторного препарата не было выявлено. Все пациенты медикаментозную терапию переносили хорошо, нежелательных лекарственных реакций не зарегистрировано.

Возрастной особенностью пожилых больных является сочетание ГЭРБ у большинства пациентов с несколькими другими хроническими заболеваниями, по поводу которых они вынуждены принимать лекарства из разных групп, что зачастую приводит к полипрагмазии и способствует низкой комплаентности больных [8]. Поэтому для данной категории больных особенно важны аспекты переносимости и удобства режима дози-

рования, которые, безусловно, являются одними из факторов, оказывающих влияние на КЖ. То есть улучшение параметров КЖ на фоне приема лекарственных препаратов демонстрирует тем самым удовлетворенность пациента от проводимой терапии и стимулирует продолжение лечения данными препаратами. Также одним из подтверждений эффективности проводимого лечения является статистически значимое улучшение общего состояния больных по данным ВАШ (табл. 4).

Таким образом, согласно результатам исследования как омепразол, так и пантопразол статистически значимо улучшают КЖ пациентов с ГЭРБ. Однако, согласно полученным показателям, пантопразол имеет несомненные преимущества, что подтверждает результативность приема препарата, поэтому его можно рекомендовать в качестве медикаментозного средства первой линии у больных пожилого возраста. ■

Литература

- Захаренков В. В., Вибляя И. В., Ляпин В. А. Демографические проблемы Сибирского федерального округа // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. М., 2007. Вып. 3. С. 60–62.
- Ляпин В. А., Прудникова О. Н. Совершенствование модели комплексной и интегральной оценки здоровья населения на территории: учебн.-метод. пособие. Омск: Мин-во здравоохран. Омск. обл., 2007. 110 с.
- Quigley E. M. М. Факторы, определяющие успех терапии симптоматической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Am J Gastroenterol. 2003; 98 (suppl. 3): S24–S30.
- Григорьева И. Н., Романова Т. И. Методологические аспекты исследования качества жизни в современной медицине // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Красноярск, 2005. С. 364–37
- Ляпин В. А. Социально значимая патология населения крупного промышленного центра // Социальная гигиена, экономика и управление здравоохранением им. Н. А. Семашко: бюллетень. М., 2003. Вып. 10. С. 145–148.
- Бордин Д. С. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия. автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 41 с.
- Ware J. E. Measuring patients views: the optimum outcome measure SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view // BMJ. 1993. Vol. 306. P. 1429–1430.
- Бельмер С. В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора. Больной с изжогой: тактика врача общей практики // Лечащий Врач. 2009. № 7. С. 14–17.

Соматоформные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей

М. И. Дубровская*,¹, доктор медицинских наук, профессор
О. А. Варакина

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

** НПЦ МП ДПРЦЛ и ВЗНС, Москва

Резюме. Представлен комплексный подход к осмыслению причин развития соматоформных расстройств желудочно-кишечного тракта и их клинических симптомов у детей. Рассмотрены психосоциальные факторы риска, патологические привычные действия, модель развития психосоматического процесса.

Ключевые слова: соматоформные расстройства, желудочно-кишечный тракт, дети.

Abstract. Complex approach to understanding of reasons for development of gastrointestinal somatoform disorders and their clinical symptoms in children was presented. Psychosocial risk factors were considered, as well as pathologic habitual actions, and the pattern of development of psychosomatic process.

Keywords: somatoform disorders, gastrointestinal tract, children.

Соматоформные расстройства — группа расстройств, характеризующихся постоянными жалобами пациента на нарушение своего состояния, напоминающее соматическое заболевание; при этом не обнаруживается какого-либо патологического процесса, объясняющего их возникновение. Расстройства не обусловлены другим психическим заболеванием или злоупотреблением психоактивных веществ. Если у пациента имеется соматическое заболевание, данные истории болезни, соматического обследования и лабораторных анализов не могут объяснить причину и выраженность жалоб. Симптомы не придумывают намеренно, в отличие от искусственно демонстрируемых расстройств и симуляции. Несмотря на то, что возникновение и сохранение симптоматики часто тесно связано с неприятными событиями, трудностями или конфликтами, больные обычно противятся попыткам обсуждения возможности ее психологической обусловленности; это может иметь место даже при наличии отчетливых депрессивных и тревожных симптомов. Достижимая степень понимания причины расстройства часто разочаровывает, раздражает, вызывает тревогу как у пациента, так и у врача [1]. Образное представление о соматоформных расстройствах было сформулировано еще в 1954 г. академиком физиологом К. М. Быковым: «Печаль, невыплаканная в слезах, заставляет плакать внутренние органы» [2].

Попытки лечить пациента, страдающего соматоформным расстройством, будут всегда безуспешны, если лечащий врач не выяснит причины возникновения заболевания. В настоящее время клиницисты, особенно педиатры, должны владеть основами психосоматики, направлением в медицине и психологии, занимающимся изучением влияния психологических (психогенных) факторов на возникновение и течение соматических заболеваний.

Известно, что эмоциональные расстройства являются основным страданием у трети всех больных, получающих

медицинскую помощь, а 25% больных соматическими заболеваниями страдают неврозами [3]. Частота встречаемости соматоформных расстройств в России у взрослых пациентов составляет 40–68%, у детей, обращающихся за помощью в поликлинику, — 25–90% [4, 5].

Сотрудники лаборатории психосоматической патологии НИИ педиатрии РАМН (Научного центра здоровья детей) изучили частоту соматоформных расстройств у детей в школах г. Москвы и г. Орла. Длительный субфебрилитет (термоневроз) выявлялся у 20,6% и 19,8%, цефалгии напряжения у 39% и 30%, рецидивирующие боли в животе у 30% и 15% детей соответственно [5]. Встречаемость расстройств оказалась сопоставимой в мегаполисе с бурной и нервной жизнью и областном центре, традиционно противопоставляющем свое спокойное и размеренное существование. Эти результаты свидетельствуют о том, что для ребенка важно не само место проживания, а эмоциональный комфорт и благополучие.

Когда врач понимает, что имеет дело с психосоматической патологией, то его основные усилия должны быть направлены на выяснение ее причины. Выделяют несколько вариантов развития психосоматических заболеваний: ситуационный вариант (первично-психогенный этиологический фактор); личностный вариант (измененный вид психологического реагирования со становлением хронизированного эмоционального напряжения); психопатологический вариант (при генотипических особенностях центрального аппарата эмоций); церебральный вариант (при органическом, резидуально-органическом заболевании мозга); соматический вариант (при дефектности регуляторных и исполнительных механизмов висцеральных систем различного происхождения) [6].

В клинической практике обычно встречается сочетание вышеперечисленных вариантов, что значительно усложняет лечение больного (как ребенка, так и взрослого).

Изолированно может встречаться «ситуационный вариант», в результате которого формируется посттравматическое стрессовое расстройство — отставленная и затяжная реакция на стрессовое событие или ситуацию исключительно угрожающего или катастрофического характера, которая в прин-

¹ Контактная информация: mariadubr@rambler.ru

ципе может вызвать общий дистресс почти у каждого человека (МКБ-10). Сбор анамнеза у ребенка с психосоматической патологией, выяснение возможных причин ее развития — это не праздное любопытство врача, а его профессионализм.

Посттравматическое стрессовое расстройство развивается у 31,3% детей, переживших смерть родных и близких; у 23,8% детей, столкнувшихся со школьными проблемами (конфликты с учителями, одноклассниками, плохая успеваемость); у 18,3% детей, переживших гибель и пропажу любимых животных и птиц. Ссоры в семье, пьянство отцов, развод родителей были причиной посттравматического стрессового расстройства у 15,4% детей, а переживание по поводу своих болезней и травм привело к формированию патологии у 11,2% детей [7].

В настоящее время психосоциальным факторам риска отводится главная роль в формировании и прогрессировании соматоформных расстройств у детей. Среди этой группы детей 16,6% живет в неполной семье, 21% испытывает психоэмоциональные нагрузки, 25% связывают начало клинических симптомов с посещением детских учреждений, 37,5% — с рождением сестер и братьев. Наиболее значимыми факторами риска считаются патология воспитания и нарушение системы «мать—дети», которые встречаются у 60% детей с соматоформными расстройствами [8].

Согласно классическому психологическому исследованию Э.Арутюнянц (1988) существует три варианта семьи: традиционная (патриархальная), детоцентрическая и супружеская (демократическая).

В традиционной семье воспитывается уважение к авторитету старших, педагогическое воздействие осуществляется сверху вниз. Основным требованием является подчинение. Дети из этих семей легко усваивают традиционные нормы, но испытывают трудности в формировании собственных семей. Они неинициативны, негибки в общении, действуют исходя из представления о должном.

В детоцентрической семье главной задачей родителей считается обеспечение «счастья ребенка». Семья существует только для ребенка. Воздействие осуществляется, как правило, снизу вверх (от ребенка к родителям). В результате у ребенка формируется высокая самооценка, ощущение собственной значимости, но возрастает вероятность конфликта с социальным окружением за пределами семьи. Поэтому ребенок из такой семьи может оценивать мир как враждебный. Очень велик риск социальной дезадаптации ребенка при поступлении в дошкольное учреждение и школу.

Супружеская (демократическая) семья своей целью видит взаимное доверие, принятие и автономность членов. Воспитательное воздействие — «горизонтальное», диалог равных: родителей и ребенка. В семейной жизни всегда учитываются взаимные интересы, причем чем старше ребенок, тем больше его интересы учитываются. Итогом воспитания в такой семье является усвоение ребенком демократических ценностей, гармонизация его представлений о правах и обязанностях, свободе и ответственности, развитии активности, самостоятельности, доброжелательности, уверенности в себе и эмоциональная устойчивость [9].

Для улучшения эффективности лечебно-профилактических мероприятий при соматоформных расстройствах лечащему врачу в каждом конкретном случае надо оценивать существующий тип семейного воспитания ребенка. А.Е.Личко и Э.Г.Эйдемиллер выделяют шесть типов семейного воспитания, которые провоцируют или усиливают определенные акцентуации характера.

1. Гипопротекция (гипоопека) — отсутствие необходимой заботы о ребенке и недостаток контроля. Ребенок предоставлен самому себе, переживая свою заброшенность. Недовлеченность потребности в родительской любви, невключенность в жизнь семьи могут приводить к асоциальному поведению.
2. Доминирующая гиперпротекция (гиперопека) — навязчивая забота, чрезмерная опека, мелочный контроль, запреты. У ребенка подавляется чувство ответственности, развивается безынициативность, неумение постоять за себя; либо появляется выраженное стремление к эмансипации.
3. Потворствующая гиперпротекция — стремление удовлетворить все желания и потребности ребенка, в чрезмерном восхищении его минимальными успехами. Ребенку отводится роль кумира семьи, культивируется его эгоизм. В результате у ребенка формируется неадекватный, завышенный уровень притязаний, не соответствующий его возможностям, что способствует развитию истероидной акцентуации.
4. Эмоциональное отвержение — непринятие ребенка во всех его проявлениях, потребности его полностью игнорируются. Выделяют явное и скрытое эмоциональное отвержение. Данный стиль воспитания оказывает наиболее губительное воздействие на развитие ребенка.
5. Жестокие взаимоотношения — открытые в виде насилия, побоев; скрытые в виде эмоциональной враждебности и холодности.
6. Повышенная моральная ответственность — от ребенка требуют проявления высоких моральных качеств: порядочности, чувства долга не в соответствии с возрастом ребенка, возлагают ответственность за благополучие родных людей и заботу о них. При таком стиле воспитания гипертимные и эпилептоидные черты развиваются в лидерство и стремление доминировать [10].

Хронические психотравмирующие переживания, эмоциональная депривация (потеря, лишение), неправильное, чрезмерно строгое воспитание с применением физических наказаний вызывают эмоциональное напряжение, постоянную неудовлетворенность, ребенок испытывает противоречивые чувства к близким. В этих ситуациях патологические привычные действия уменьшают, временно подавляют отрицательные эмоциональные переживания, что наряду с сопровождающим некоторые из таких действий чувством удовольствия способствует их фиксации [11].

Патологические привычные действия, которые объединяют раскачивание телом и головой (яктация), кусание ногтей (онихофагия), выдергивание волос (трихотилломания), сосание пальцев и языка, возникшую в допубертатном возрасте мастурбацию, а также ряд более элементарных поведенческих стереотипов представляют собой группу специфических расстройств, характерных для детей и подростков. Являются рудиментарными непатологическими прообразами различных форм стереотипного двигательного поведения: пищевого, исследовательского, игрового, комфортного, очищающего (груминг) поведения. Обеспечивают успокоение, засыпание, стимуляцию и стабилизацию базального эмоционального фона, психофизического тонуса, выражение врожденных социальных инстинктов. Распространенность отдельных феноменов, относящихся к данной группе, либо их сочетаний довольно высока. По данным разных авторов от 6% до 83% детей имеют в том или ином возрасте указанные привычки [8].

По нашим собственным наблюдениям (неопубликованные данные) среди детей в возрасте 7–17 лет с синдромом

раздраженного кишечника патологические привычные действия (онихофагия, трихотилломания, сосание пальца) наблюдались у 52% пациентов (М. И. Дубровская, О. А. Варакина, 2015).

Одно из бросающихся в глаза патологических привычных действий — кусание ногтей, которое встречается у трети детей в возрасте от 3 до 10 лет. Типичная онихофагия — обгрызание ногтей на руках, реже на ногах; привычка грызть карандаши, ручки и другие предметы, кусать язык, слизистую щек, скрипеть зубами. Также имеется и нефагический вариант феномена — привычка ломать, подергивать и ковырять ногти, крутить и перебирать пальцы рук.

В клинической картине общими чертами патологических привычных действий являются произвольный сознательный характер, возможность прекратить их на время усилием воли, усиление чувства внутреннего напряжения при их подавлении, понимание их ребенком (начиная с конца дошкольного возраста) как отрицательных и даже вредных привычек при отсутствии в большинстве случаев стремления к их преодолению и даже активном сопротивлении попыткам взрослых устранить привычные действия [11].

С течением времени повторяющиеся стереотипы, дополняясь условно-рефлекторными связями, приобретают функциональную автономию и сохраняются в силу отсутствия достаточных стимулов для альтернативного поведения и приобретения качества устойчивого патологического состояния (по Н. П. Бехтеревой). По наличию вышеописанных симптомов можно судить о степени невротизации ребенка, страдающего соматоформными расстройствами.

Дополнительным ключом к пониманию развития психосоматического процесса служит модель двухфазного вытеснения А. Mitscherlich (1953, 1954), представленная в виде следующей последовательности:

1. Психосоциальный уровень, на котором личность (ребенок) справляется с конфликтом при помощи исключительно психических средств:
 - разрешение конфликта при помощи обычных средств социального взаимодействия при достаточно зрелой личности (обсуждение соответствующих проблем и эмоциональное переживание) или посредством зрелых механизмов защиты (вытеснение, сублимация);
 - подключение невротических (патологических) защитных механизмов (невротической депрессии, навязчивых мыслей и действий, страхов, фобий и т. п.) в случаях, когда использования нормальных (здоровых) механизмов защиты недостаточно, что определяет невротическое развитие личности или невроза характера.
2. Психосоматический уровень — соматизация:
 - если по каким-либо причинам не удается справиться с угрожающим собственному существованию конфликтом чисто психическими средствами, подключается защита второго эшелона — на психосоматическом уровне, соматизация, которая со временем может привести к структурным изменениям в том или ином органе.

Современные психоаналитики (О. Кернберг, 2000) выделяют еще и третий уровень защиты — психотическое симптомобразование [5].

Таким образом, выше были рассмотрены основные моменты, необходимые для понимания сути соматоформных расстройств.

К соматоформным расстройствам органов пищеварения относятся:

- нарушения аппетита — снижение, повышение (у взрослых 39%);
- аэрофагия (аэрофагические тики — икота, не связанная с приемом пищи);
- тошнота;
- рвота;
- синдром раздраженного кишечника (СРК);
- психогенная гиперальгезия (разлитая гиперестезия с ятрогенной фиксацией больного);
- метеоризм (газовая боль, газовые колики, абдоминальные пароксизмы — психогенный тимпанит или истерический псевдоилеус);
- вегетативная пельвиопатия (жалобы на нестерпимую боль внизу живота с требованием срочной операции) [12].

Тошнота — неприятное, болезненное субъективное ощущение, предшествующее рвоте или сопутствующее ей. Тошнота как симптом поражения пищеварительной системы свидетельствует о повышении интрадуоденального давления, возникающего при нарушениях моторно-эвакуаторной функции желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки; характерна для заболеваний двенадцатиперстной кишки (дуоденит, гастродуоденит, язвенная болезнь).

Психогенная тошнота и рвота — явление довольно обыденное. У эмоционально нестабильных лиц эти физиологические реакции развиваются довольно легко. Этот своеобразный способ выражения эмоционального состояния в последующем может закрепиться по типу патологического рефлекса [13].

Тошнота как соматоформное расстройство не связана с погрешностями диеты, усиливается при ухудшении физического и психического состояния больных, расценивается как следствие крайней степени неприятия и страха. При тщательном опросе многие школьники и студенты отмечают чувство тошноты на экзаменах и контрольных работах. Психогенная тошнота в клинике тревожной депрессии — это прежде всего страх [13].

Рвота — рефлекторный акт выталкивания содержимого желудка через рот, контролируется двумя функционально различными центрами в продолговатом мозге: рвотным центром и хеморецепторной триггерной зоной. Возбуждение рвотного центра вызывают повышение внутричерепного давления (опухоль, абсцессы вблизи IV желудочка); воздействие импульсов со стороны перепончатого лабиринта внутреннего уха; воздействие химических веществ (лекарства, яды, токсины) — хеморецепторная триггерная зона; раздражение рецепторов различных участков тела (рефлекторно); различные психические стимулы.

Эмотивная рвота возникает у детей в возрасте 2–5 лет преимущественно по утрам во время или непосредственно после еды, иногда сразу же после первых глотков и не зависит от количества и качества съеденной пищи. Частота эпизодов рвоты различна от 1 раза в месяц до нескольких раз в год, продолжительность — от нескольких часов до дней. Приступы рвоты мало отражаются на общем самочувствии ребенка, могут сопровождаться повышением температуры тела, артериального давления, тахикардией, появлением болей в животе, головными болями, учащенной дефекацией. Этот симптом не поддается диетотерапии, переносится практически безболезненно, не отражается на концентрации мочи, не приносит облегчения ребенку. Часто рвоте предшествует насильственное агрессивное кормление, попытки заставить съесть всю предложенную пищу. Надо заметить, что дети легко вызывают у себя рвоту с целью прекращения кормления, манипуляции родственниками, при нежелании выполнять указания взрос-

лых, нежелании идти в детский сад или школу, при конфликтах с родителями. В истоках психогенной рвоты лежит достаточно выраженная депрессивная реакция. При этом причиной тошноты и рвоты может стать не только чувство боли, страха, печали или тоски, но и положительная эмоция, если она проявляется достаточно интенсивно, например, во время или после детских праздников (дни рождения, новогодние елки).

Другая патология верхних отделов пищеварительного тракта — руминация — повторяющийся заброс пищи (непереваренной или частично переваренной) в просвет пищевода и ротовую полость без тошноты и позывов на рвоту, возникает почти сразу после еды и продолжается в течение 1–2 часов. В раннем детском возрасте является четким отражением нарушения связи мать—ребенок [14]. Руминация наиболее часто наблюдается у детей-сирот, воспитывающихся в социальных учреждениях и в конфликтных семьях. Исследование клинических симптомов и динамики заболевания у 147 детей и подростков, страдающих руминацией, в возрасте от 5 до 20 лет (средний возраст $15,0 \pm 0,3$ года), среди которых девочки составляли 68%, за период 1975–2000 гг. показало следующие результаты. Гастроэзофагеальный рефлюкс выявлялся у 54%, нарушение эвакуаторно-моторной функции желудка у 46%, руминационные волны (по результатам гастродуоденальной манометрии) у 40%, количество постприанальных регургитаций после каждого приема пищи составило $2,7 \pm 0,1$. Абдоминалгиями страдали 38% детей, запорами — 21%; тошнота беспокоила 17% детей. Симптомы удалось скорректировать у 30% детей, в 56% случаев терапия была не эффективна. В исследуемой группе детей психические расстройства были диагностированы в 16% случаев, нарушения пищевого поведения (анорексия или булимия) у 3,4% детей [15].

Наиболее частая повторяющаяся соматическая жалоба среди детей и подростков — периодические боли в животе. Подростки и молодые взрослые, страдающие в детстве периодическими болями в животе, продолжают демонстрировать более высокие уровни болезненного поведения, включая боль, другие соматические жалобы и функциональные расстройства [16].

В настоящее время синдром раздраженного кишечника трактуется как биопсихосоциальное расстройство, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции. Третий фактор — нейроиммунные повреждения в результате инфекционных заболеваний кишечника (возможная причина сенсорно-моторной дисфункции). Причины возникновения болевых ощущений при СРК крайне разнообразны: нарушение тонуса и перистальтики гладкой мускулатуры, нарушение моторики, избыточное газообразование, снижение чувствительности к ноцицептивным аффекам, влияние эндогенных опиатов, негативное влияние медиаторов воспаления (ИЛ-1) на нервные рецепторы, увеличение концентрации серотонина, психоэмоциональный стресс.

Эти причины могут встречаться у детей самого раннего возраста, что обуславливает богатый спектр клинических симптомов: колики, срыгивания, запоры и болезненное отхождение газов, все виды беспокойного поведения под грудью — вплоть до полного отказа от груди. При исключении другой патологии и неопровержимых данных за наличие стресса у ребенка эти клинические симптомы могут быть расценены как психосоматические расстройства раннего возраста [17, 18].

Тем не менее ряд причин, приводящих к возникновению болевых ощущений при функциональных нарушениях ЖКТ



у детей, таких как нарушение перистальтики и тонуса гладкой мускулатуры, нарушение моторики, избыточное газообразование, можно устранить с помощью диеты с ограничением белка коровьего молока, глютена, сои, яиц, орехов, меда, морепродуктов — так называемых облигатных аллергенов, а также ограничения сахаров и грубых пищевых волокон.

О. Olén и соавт. в течение 12 лет изучали вероятность появления рецидивирующих абдоминалгий (РА) у 2682 шведских детей при наличии их в раннем возрасте. Анкеты в 1 и 2 года заполняли родители (в 1 год отмечалось наличие РА за последние 6 мес, в 2 года — за последние 12 мес) и в 12 лет сами дети. Среди всех опрошенных детей частота РА составила 15% ($n = 390$), в двух и более возрастах 2% ($n = 44$). Если боли в животе отмечались в возрасте 6–24 мес, то в 12 лет они встречались в 2 раза чаще, чем у детей, не страдавших РА в первые 2 года жизни [19].

По нашим собственным наблюдениям (неопубликованные данные) среди детей в возрасте 7–17 лет, с СРК, рецидивирующие абдоминалгии на первом году жизни отмечались у 76% детей, при этом диагноз был установлен только у 33%, кишечные инфекции как причина абдоминалгий были исключены. Посещение детского сада стало причиной возникновения абдоминалгий у 33% детей изучаемой группы (М. И. Дубровская, О. А. Варакина, 2015).

В исследовании психологов и клиницистов, проведенном среди студентов 17–18 лет с абдоминалгиями, было установлено, что у этих пациентов частота возникновения абдоминалгий в младшем школьном возрасте составляет 38%, в среднем школьном возрасте — 44%, в старшем школьном возрасте — 18%. По данным клинической беседы, большинство исследуемых были травмированы в младшем школьном или младшем подростковом возрасте конфликтной семейной ситуацией (ссоры родителей, жестокое или манипулятивное обращение с ними со стороны родителей и старших братьев), потерей одного из родителей (смерть, развод), а также множественными перемещениями места жительства (например, в семье военнослужащих). Детей с абдоминалгиями отличают высокий уровень личностной тревожности, депрессии. У них низкая самооценка по сравнению со здоровыми детьми, искажены болевые ощущения: то, что здоровые воспринимают как

напряженность, субъекты с психосоматическими нарушениями воспринимают как боль [16]. В исследовании D. Yacob et al. показано, что у детей, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами, абдоминалгии встречались в 51,5% vs 8,8% в группе контроля ($p = 0,0002$) [20].

Доказано, что развитие функциональных абдоминалгий тесно связано с тревожностью и депрессией у матери. По типу случай—контроль изучался соматический и эмоциональный статус двух групп матерей, дети которых страдали функциональными абдоминалгиями ($n = 59$) и дети которых были здоровы ($n = 76$). Возраст детей составил 8–15 лет. Использовался опросник и слепое интервьюирование, оценивающие наличие тревоги, депрессии, соматических нарушений. Среди матерей, дети которых страдали функциональными абдоминалгиями, мигрень встречалась в 2,4 раза чаще, СРК в 3,9 раза чаще, тревога в 4,8 раза чаще, депрессия в 4,9 раза чаще, соматоформные расстройства в 16,1 раза чаще, чем у матерей, дети которых были здоровы (рис.). Если мать страдает тревожностью и депрессией, то вероятность наличия функциональных абдоминалгий у ее ребенка возрастает в 6,1 раза [21].

В заключение необходимо остановиться на существенной поправке в наших знаниях о состоянии развития современного ребенка. В июле 2013 года на заседании Правления Российского книжного союза вице-президент Российской академии образования Д. И. Фельдштейн представил доклад «Характер и степень изменений современного детства и проблемы организации образования на исторически новом уровне развития общества». Проведенный учеными Российской академии образования анализ показывает достаточно серьезные разноплановые, разнохарактерные, разноуровневые изменения:

- 25% детей младшего школьного возраста недостаточно социально компетентны, беспомощны в отношениях со сверстниками, неспособны разрешать простейшие конфликты.
- Снизилась энергичность детей, их желание активно действовать. При этом возрос эмоциональный дискомфорт.
- Отмечается обеднение и ограничение живого, тактильного общения детей, в том числе и детей подросткового возраста, со сверстниками, рост явлений одиночества, отвержения, низкий уровень коммуникативной компетентности.
- Тревожность у 12–15-летних по силе проявления занимает 2-е место.

- Все больше становится детей с эмоциональными проблемами, находящихся в состоянии аффективной напряженности из-за постоянного чувства незащищенности, отсутствия опоры в близком окружении и потому беспомощности [22].

Современные дети (поколение Z) отводят видеоиграм важное место в своей жизни: 66% детей в возрасте 6–11 лет и 51% подростков указывают игры как основной источник развлечений. 85% подростков хоть раз в жизни искали информацию в интернете. 52% подростков используют YouTube и социальные сети для выполнения школьных заданий. Подростки в возрасте 13–17 лет чаще пользуются телефоном, чем смотрят телевизор (76% против 72%), тогда как дети 8–12 лет — наоборот (39% против 72%). Вследствие этого у подростков растет скорость восприятия информации, однако возникает трудность с тем, чтобы удерживать внимание на одном предмете дольше восьми секунд, что сказывается на возможности обучения и усваивания информации [23].

Эти знания необходимы педиатру для профессионального подхода к лечению детей с соматоформными расстройствами

пищеварительного тракта. И, тем не менее, несмотря на кажущуюся очевидность проблемы диагноз любого соматоформного расстройства — диагноз исключения. Пациенты должны быть обследованы по расширенному протоколу, включающему в себя исследование центральной нервной системы с целью исключения опухолевого процесса, желудочно-кишечного тракта с целью исключения всех возможных органических причин, исследование эндокринной системы, сердечно-сосудистой системы и др. ■

Литература

1. Психиатрия. Национальное руководство / Под ред. Дмитриевой Т. Б. М.: Гэотар, 2012. 624 с.
2. Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1954. 389 с.
3. Коркина М. В., Лакосина Н. Д., Личко А. Е., Сергеев И. И. Психиатрия: Учебник. 2-е изд., доп., перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 576 с.
4. Исаев Д. Н. Психосоматическая медицина детского возраста. СПб: Специальная литература, 1996. 454 с.
5. Брызгунов И. П. Психосоматика у детей. М.: Психотерапия, 2009. 480 с.
6. Губачев Ю. М., Стамбовский Е. М. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений. Л.: Медицина, 1981. 216 с.
7. Исаев Д. Н. Эмоциональный стресс, психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. Речь, 2005. 400 с.
8. Антропов Ю. Ф., Шевченко Ю. С. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков // Издательство Института психотерапии, Издательство НГМА. 2001. 320 с.
9. Арутюнянц Э. Педагогический потенциал семьи и проблемы социального инфантилизма молодежи. Вильнюс, 1988. С. 26–33.
10. Эйдемиллер Э. Г., Юстицкий В. В. Психология и психотерапия семьи. СПб: Питер, 2000. 656 с.
11. Ковалев В. В. Психиатрия детского возраста (рук-во для врачей). М.: Медицина, 1979. 608 с.
12. Тополянский В. Д., Струковская М. В. Психосоматические расстройства. М.: Медицина, 1986. 384 с.
13. Аллахвердов В. М., Богданова С. И. и др. Психология: Учебник/Отв. ред. А. А. Крылов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ТК Велби, Изд-во Проспект, 2004. 752 с.
14. Olden K. W. Rumination // Curr Treat Options Gastroenterol. 2001, Aug; 4 (4): 351–358.
15. Chial H. J., Camilleri M., Williams D. E., Litzinger K. Perrault Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment, and prognosis // J. Pediatrics. 2003, Jan; 111 (1): 158–162.
16. Психосоматические проблемы и качество жизни: методическое пособие по организации медико-психолого-педагогического сопровождения студентов со сниженным качеством жизни для специалистов Центров содействия укреплению здоровья обучающихся в высших учебных заведениях. М.: МГИУ, 2005. 56 с.
17. Исаев Д. Н. Психосоматические расстройства у детей: руководство для врачей. СПб: Питер, 2000. 512 с.
18. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. М.: МЕДпресс, 2001. 592 с.
19. Olén O. et al. ESPGHAN abstracts, 2011.
20. Yacob D., Di Lorenzo C., Bridge J. A., Rosenstein P. F., Onorato M., Bravender T., Campo J. V. Prevalence of pain-predominant functional gastrointestinal disorders and somatic symptoms in patients with anxiety or depressive disorders // J. Pediatr. 2013 Sep; 163 (3): 767–770.
21. Campo J. V., Bridge J., Lucas A. et al. Physical and emotional health of mothers of youth with functional abdominal pain // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2007. Vol. 161. № 2. P. 131–137.
22. <http://www.myshared.ru/slide/470783/>.
23. <http://www.lookatme.ru/mag/live/interweb/205189-generation-z>.

Концепция пищевого программирования: общие положения и частные примеры

С. В. Бельмер, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Представлена концепция пищевого (нутритивного) программирования, которая предполагает, что характер питания ребенка в критические периоды жизни предопределяет (программирует) особенности его метаболизма на протяжении всей последующей жизни, предрасположенность к определенным заболеваниям.

Ключевые слова: пищевое программирование, атеросклероз, ожирение, ишемическая болезнь сердца.

Abstract. The idea of food (nutritive) programming was presented. It means that the character of children's nutrition in critical periods of their lives predetermines (programs) characteristics of their metabolism during all the future life, as well as predisposition to different diseases.

Keywords: food programming, atherosclerosis, obesity, ischemic heart disease.

В последнее время в медицинских кругах значительный интерес вызывает концепция пищевого (нутритивного) программирования. Идеи, заложенные в ее основе, известны давно, но только в последние десятилетия эти идеи, подкрепленные результатами научных исследований, оформились в единую научную концепцию. При этом принципы пищевого программирования находятся в тесной связи с теориями, которые акцентируют внимание на особенностях метаболических процессов, предрасполагающих к тем или иным заболеваниям, а также определяют механизмы, предопределяющие здоровье. В частности, идеи пищевого программирования созвучны и самым тесным образом связаны с концепцией диатезов.

Пищевое программирование предполагает следующее: характер питания ребенка в критические периоды жизни предопределяет (программирует) особенности его метаболизма на протяжении всей последующей жизни и, как следствие, предрасположенность к определенным заболеваниям и особенностям их течения. В первую очередь речь идет о периоде внутриутробного развития и первых 12 месяцев после рождения.

Появление данной концепции отражает изменение общего взгляда на питание: от восполнения нутритивных потребностей и профилактики алиментарно-зависимых дефицитных состояний к влиянию на здоровье в целом и продолжительность жизни. Это самым существенным образом повышает важность вопросов питания в системе здравоохранения [1, 2].

Концепция пищевого программирования тесно связана с понятиями «конституция» и «диатез». Конституция (constitutio — построение) — это совокупность относительно устойчивых морфологических, физиологических и метаболических свойств организма, обусловленных наследственностью (генотипом) и длительным воздействием факторов окружающей среды [3]. С методологической точки зрения, под конституцией следует понимать не столько совокупность перечисленных свойств организма, сколько состояние, для которого характерна эта совокупность, что определяет реактивность организма [4]. Нельзя в этой связи не вспомнить и классическое определение конституции по М. С. Маслову: «Конституция — это свойство организма придавать болезни индивидуальный характер» [5]. В этом аспекте понятие конституции близко подходит к понятию диа-

теза, однако трактовка его различными авторами весьма противоречива.

По мнению многих отечественных авторов под диатезом следует понимать генетически детерминированную особенность обмена веществ (метаболическую индивидуальность), которая определяет своеобразие реактивности организма и предрасполагает к определенной группе заболеваний [6].

Таким образом, пищевое программирование и диатезы (а также конституция) представляют собой две стороны единого процесса: диатезы ассоциируются с врожденными составляющими здоровья, а пищевое программирование — с привнесенными извне через компоненты питания.

Предполагается, что в определенные периоды формирования органов и систем различные внешние факторы могут вносить изменения в общий план дальнейшего его развития и функционирования. Протяженность этих периодов во времени и их положение в онтогенезе различается для различных органов и субпопуляций клеток. В основном они приходятся на период внутриутробного развития и первый год жизни (особенно его первые месяцы). Период «пластичности» метаболических процессов достаточно короткий, но влияния на клетки в этом периоде имеют наиболее драматичные последствия.

Важнейшим программирующим фактором является питание, т.к. оно обеспечивает процессы пролиферации и дифференцировки клеток в ключевые периоды формирования органов и становления их функциональной активности. Естественно, что изменение «набора» нутриентов в эти периоды неизбежно скажется на конечном результате данного процесса. Причем последствия могут быть как ближайшими, так и отдаленными, определяющими здоровье организма на протяжении всей его жизни.

Одно из первых наблюдений в этом направлении принадлежит R. A. McCance (1962). В поставленном им эксперименте крысы из большого выводка, которые в течение 21 дня получали меньше молока, по сравнению с крысами из небольшого выводка, оказались меньших размеров, в сопоставлении со второй группой. При этом, получая в течение последующих 3 недель нормальное питание, они так и остались мельче своих сверстников, с первых дней получавших пищу в должном объеме. Интересно то, что если крысы в первые 3 недели получали нормальное питание, его ограничение в течение следующего 21 дня такого эффекта не оказывало [7]. С другой стороны, продолжительность жизни крыс, которые внутриутробно испытывали недостаток питания, но адекватно

вскармливались, оказалась достоверно ниже, чем продолжительность жизни тех животных, которые внутриутробно недо- статка питания не испытывали, даже если после рождения питание было недостаточным [8].

Что касается самого термина «пищевое программирование», его в широкую практику ввел A. Lucas в 1991 г., обобщив данные многочисленных исследований, как собственных, так и своих предшественников [9].

Предполагаемые механизмы пищевого программирования можно представить следующим образом:

- Питание определяет процессы пролиферации и дифференцировки клеток, формирование органов и систем, их размеры, структуру и, в конечном итоге, функциональное состояние в долговременном аспекте.
- Питание влияет на активность ферментных систем, определяя характер метаболических процессов, а при воздействии в критические периоды формирования организма, в течение которых наблюдается определенная их «пластичность», закрепляет его на всю последующую жизнь.
- Питание контролирует экспрессию генов, кодирующих ферменты, рецепторные белки и другие структуры, что определяет направленность метаболических процессов.
- Питание в течение внутриутробного периода и первых лет жизни определяет вкусовые предпочтения человека на протяжении всей жизни и, следовательно, характер питания, непосредственно влияющий на здоровье.

К настоящему времени наибольшее число исследований, посвященных пищевому программированию, было сосредоточено на проблемах развития ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. При этом программирование каждого из перечисленных нарушений оказалось неразрывно связанным между собой.

Как было показано в многочисленных исследованиях, характер питания плода в течение внутриутробного периода, одним из индикаторов которого является масса тела при рождении, играет важнейшую роль для отдаленного прогноза состояния здоровья.

Было установлено, что низкая масса тела при рождении и масса в возрасте одного года ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, высоким артериальным давлением, нарушением толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома, повышением уровня холестерина и фактора VII свертывания в крови [10–14].

Снижение окружности живота при рождении обратно связано с концентрацией холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови во взрослой жизни [15]. Не случайно у лиц со сниженной окружностью живота при рождении отмечен высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и метаболического синдрома [16].

Выявлена обратная ассоциация между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и массой тела при рождении [17–19].

Исследователи из Англии проанализировали смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) среди мужчин, рожденных между 1911 и 1933 годами в графстве Хертфордшир, и установили, что риск смерти от ИБС обратно пропорционален массе тела при рождении: этот риск был в 2 раза выше у мужчин с массой при рождении менее 5,5 фунта (2,5 кг), по сравнению с таковым мужчин с массой при рождении выше 9,5 фунта (4,3 кг). Также у них был повышен риск высокого артериального давления и нарушенной толерантности к глюкозе с развитием сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. По данным D.J. Barker и соавт. среди 60-летних мужчин, чей вес при рождении составлял 6,5 фунта (3 кг) и ниже, частота метаболического синдрома соста-

вила 22%, что в 10 раз выше, по сравнению с мужчинами того же возраста, рожденными с более высокой массой тела [20–22].

Ряд исследований был посвящен отдаленным медицинским последствиям блокады Нидерландов во время Второй мировой войны в 1944 году, продолжавшейся в течение 6 месяцев. В самый голодный период жители этой страны получали питание около 500–600 ккал в день на одного взрослого человека. У детей, рожденных в этот период, отмечалась масса тела примерно на 250 г ниже, по сравнению с детьми, рожденными вне блокады и голода. При этом голод в первый триместр беременности вызывал более тяжелые последствия. Взрослые, родившиеся в этот период, были в большей степени подвержены коронарным заболеваниям, артериальной гипертензии, высокому уровню липидов и факторов свертывания в крови, избыточной массе тела [23]. Об этом же говорят результаты обследования взрослых лиц из Абердина (Шотландия), матери которых во время беременности в 1940-х годах употребляли низкое количество животных белков, компенсируя энергетические потребности углеводами, что в значительной степени повысило риск артериальной гипертензии в этой группе [24].

В соответствии с концепцией S. C. Langley-Evans многочисленные факторы, включая недостаточное или неадекватное питание беременной женщины, инфекции, курение, стресс, эндокринные нарушения, оказывают влияние на развитие плода с развитием адаптивных реакций, которые, в частности, выражаются в задержке его роста и низкой массе тела при рождении, с одной стороны, и изменением метаболического/физиологического профиля организма и соответствующими болезнями, с другой [25].

В эксперименте было показано, что ограничение на 30% в питании беременных крыс приводило к рождению потомства с низкой массой тела и развитием повышенного артериального давления по мере взросления. Более того, назначение гиперкалорийной диеты после рождения приводило к более быстрому набору массы тела, по сравнению с контролем [26].

В связи с этим была предложена концепция «экономного фенотипа» («thrifty phenotype»), обеспечивающего метаболическую, эндокринную и анатомическую адаптацию ребенка [27]. В условиях ограниченного питания инсулиновая резистентность является способом обеспечения жизненно важных органов, в первую очередь нервной системы, энергией. Однако после рождения даже в условиях адекватного питания этот режим функционирования сохраняется, остается «запрограммированным».

Описанные выше наблюдения можно проиллюстрировать, в частности, нарушением формирования нефронов. У человека количество нефронов в почках коррелирует с массой тела при рождении [28]. В частности, у австралийских аборигенов размеры почек меньше, чем у европейцев, а частота хронической почечной недостаточности примерно в 20 раз выше [29]. Низкобелковая диета в значительной степени определяет процессы ремоделирования тканей, в т.ч. почек. В экспериментальных работах было показано, что ограничение белка в питании беременных крыс приводит к существенному уменьшению размеров внутренних органов (в т.ч. почек) новорожденных крысят, а также к уменьшению числа нефронов в них [30]. Сниженное число нефронов определяет сниженные функциональные возможности почек и риск развития при неблагоприятных условиях почечной недостаточности, а также ведет к повышению локального давления крови. Последнее, с одной стороны, через систему ренин-ангиотензин-альдостерон приводит к артериальной гипертензии, а с другой стороны, усугубляет повреждение почечной ткани и дальнейшее снижение числа нефронов с развитием нефросклероза, замыкая патогенетический порочный круг. Таким образом, снижение

числа нефронов в результате внутриутробного голодания предпологает к развитию артериальной гипертензии [31].

Низкобелковая диета во время беременности и лактации приводит к нарушению процессов пролиферации и дифференцировки и в других внутренних органах: показано уменьшение размеров поджелудочной железы и числа бета-клеток в островках Лангерганса, а также уменьшение сосудистой сети органа [32].

Пониженное питание во время беременности снижает экспрессию 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы 2, ключевого фермента плаценты, регулирующего поступление глюкокортикоидов матери к плоду [33]. Данное наблюдение позволило сформулировать гипотезу о том, что в данных условиях происходит избыточное поступление глюкокортикоидов в кровотоки плода, что приводит к изменению процессов пролиферации и дифференцировки, ремоделированию тканей и программированию нового фенотипа. Глюкокортикоидные гормоны способствуют преобладанию дифференцировки над пролиферацией, что приводит к формированию органов меньших размеров с недостаточной функциональной активностью. Так, было показано в эксперименте, что введение глюкокортикоидов способствует формированию почек с небольшим числом нефронов [34].

Этим можно объяснить следующее наблюдение. В эксперименте подавление активности 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы 2 у крыс во время беременности приводило к развитию артериальной гипертензии у их потомства во взрослом состоянии [35]. При этом если беременным крысам, находящимся на низкобелковой диете, проводили фармакологическую адреналэктомию, то их потомство не развивало артериальную гипертензию, тогда как заместительная терапия глюкокортикоидными гормонами восстанавливала ранее описанную закономерность [36].

В эксперименте было показано, что ограничение питания во время беременности приводит к последующей гиперфагии, снижению расхода энергии и повышенному адипогенезу, что сохраняется на протяжении постнатальной жизни [37].

При ограниченном питании во время беременности и последующем быстром наборе массы тела наблюдается измененный фенотип адипоцитов с повышенной экспрессией рецепторов к инсулину, гипертрофией адипоцитов и повышенной экспрессией генов, определяющих дифференцировку адипоцитов [38].

В эксперименте было показано, что у рожденных с низкой массой крысят отмечается увеличенная экспрессия ферментов, стимулирующих дифференцировку адипоцитов и липогенез. К концу периода вскармливания у них было увеличено количество адипоцитов, наблюдались повышенная экспрессия названных ферментов, увеличение продукции лептина 1, повышение потребления адипоцитами глюкозы для усиленного синтеза жирных кислот и накопление липидов в адипоците. При этом повышалась продукция адипоцитами ФНО- α , ИЛ-6, лептина, висфатина и снижалась адипонектина [39, 40].

Низкая масса тела при рождении является фактором риска кардиоваскулярной патологии в старшем возрасте в связи с более интенсивным ростом ребенка в течение первого года жизни и, как следствие, более высокими потребностями в энергии и нутриентах. Неизбежное в данной ситуации усиленное питание в долгосрочном аспекте оказывает отрицательное воздействие на формирующиеся углеводный и жировой обмены. При этом имеет значение скорость набора массы тела (чем она выше — тем выше риск), а скорость набора массы в значительной степени зависит от характера питания в первые месяцы жизни [41].

Однако высококалорийная диета во время беременности с высоким потреблением жира также способствует артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции [42].

Высокобелковая диета во время беременности оказывает этот эффект, индуцируя увеличение потребления энергии и развитие в дальнейшем избыточной массы тела [43].

Интересно, что кривая вероятности риска развития ожирения у взрослых в зависимости от массы тела при рождении имеет U-образный вид: в группу риска попадают дети как с избыточной массой тела, так и с недостаточной [44].

Высокий вес при рождении связан с увеличением числа адипоцитов, сохраняющихся в течение жизни, и, как следствие, повышенным риском ожирения и сахарного диабета 2-го типа у взрослых [45].

Следующим критическим периодом с точки зрения пищевого программирования является первый год жизни ребенка. Как уже указывалось выше, быстрый набор массы у маловесных детей, сопровождающийся усиленным питанием в этот период, является важным фактором риска развития избыточной массы тела в последующей жизни и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Важным фактором, определяющим здоровье человека, является характер питания его на первом году жизни.

Естественное вскармливание в течение первых 6 месяцев жизни рекомендовано Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) как профилактика развития инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний [46].

Описан протективный эффект естественного вскармливания в отношении инфекционных заболеваний [47]. Особенно отчетливо этот феномен наблюдается на примере развивающихся стран и, в частности, связан с низким качеством очистки питьевой воды. Показано 10-кратное снижение уровня смертности от инфекционных болезней детей в течение первых 6 месяцев жизни, находящихся на исключительно грудном вскармливании, по сравнению с детьми, получающими смешанное вскармливание, для приготовления которого использовалась обычная питьевая вода [48]. Но и в развитых странах этот фактор имеет значение. Британскими исследователями было показано, что, сохраняя естественное вскармливание, можно сократить число обращений в медицинские учреждения у детей первых 8 месяцев жизни на 53% по поводу инфекционных диарей и на 27% — респираторных заболеваний [49]. В ряде исследований показано, что профилактическое действие естественного вскармливания распространяется и на более старший возраст [50].

Описанный выше феномен определяется как защитными свойствами факторов, входящих в состав женского молока, так и их влиянием на формирование иммунной системы.

Данный процесс находится под влиянием многочисленных факторов как в период внутриутробного развития, так и после рождения. Непосредственно после рождения они связаны с процессами становления кишечной микрофлоры, также определяемыми характером питания.

У младенцев на грудном вскармливании состав микрофлоры формируется за счет пребиотических компонентов грудного молока — галакто- и фруктоолигосахаридов (ГОС и ФОС). И этому есть немало подтверждений.

Так, в открытое плацебо-контролируемое рандомизированное проспективное мультицентровое исследование «случай-контроль», проведенное G. Boehm и соавт. (2005), были включены 326 новорожденных в возрасте от 30 до 120 дней. После прекращения исключительно грудного вскармливания 160 детей были переведены на молочную смесь, обогащенную пребиотиками (смесь ГОС/ФОС), а 166 детей получали стандартную молочную смесь без пребиотиков. Дальнейшая оценка состояния здоровья детей проводилась в возрасте 9 и 12 месяцев. Было установлено,

что дети в обеих группах не различались по массо-ростовым показателям и характеру психомоторного развития. В то же время уже первые данные, полученные через 9 месяцев после начала исследования, свидетельствовали о достоверном снижении частоты эпизодов инфекций верхних дыхательных путей и диарей у детей, получавших смеси, обогащенные пребиотиками [51].

G. Мого и соавт. (2006) провели исследование с целью подтвердить возможность влияния питания с пребиотиками на предотвращение развития аллергии. Идея работы состояла в том, приведет ли добавление в молочную смесь пребиотиков к снижению заболеваемости атопическими заболеваниями. В исследование было включено 192 доношенных ребенка, у которых в семейном анамнезе был хотя бы один случай аллергии. В случаях, когда исключительно грудное вскармливание оказывалось невозможным, одна группа детей получала смесь, содержащую гидролизированные белки (смесь НА; $n = 98$), обогащенную пребиотиками, а другая группа получала ту же смесь ($n = 94$) с плацебо (мальтодекстрин). По основным характеристикам различий между детьми основной и контрольной группы не было. У 94 детей (44 из группы, получавшей ГОС/ФОС, и 50 из контрольной группы) был сделан микробиологический анализ кала, проводимый с помощью метода пластинчатого посева. В возрасте 3 и 6 месяцев у детей из группы, получавшей ГОС/ФОС, количество бифидобактерий в фекалиях было существенно большим, чем у детей из контрольной группы, что подтвердило бифидогенный эффект смеси, содержащей ГОС/ФОС.

Вместе с тем в подгруппе детей, получавших смесь с пребиотиками, был отмечен значительно более низкий уровень общего IgE и более высокий уровень IgG4 в сыворотке крови со значительным уменьшением соотношения IgE/IgG4.

Наконец, по достижении возраста 6 месяцев дети из группы, получавшей питание с пребиотиками, значительно реже страдали атопическим дерматитом, по сравнению с контрольной группой [52].

Также было показано, что исключительно грудное вскармливание в течение шести месяцев снижает заболеваемость атопическим дерматитом у детей, которых наблюдали до достижения ими возраста 3 лет [53].

Представленные данные убедительно показывают, что характер питания ребенка на первом году жизни, в частности характер вскармливания и содержание пребиотиков в составе продуктов, оказывает достоверное влияние на формирование кишечной микрофлоры и становление иммунной системы.

Хотя в отдельных исследованиях и было показано, что естественное вскармливание оказывает положительное влияние на дальнейшее формирование когнитивных возможностей, все-таки на их развитие в большей степени оказывают социальные особенности семьи [54].

Естественное вскармливание снижает риск развития избыточной массы тела во взрослом состоянии, в то время как искусственное вскармливание predisposes к нему [55]. Тому существует несколько объяснений: при грудном вскармливании формируется эффективный контроль насыщения, происходит дозированное поступление нутриентов и энергии в организм ребенка, а также биологически активных факторов женского молока, которые модулируют секрецию инсулина и пролиферацию адипоцитов. В частности, у детей на естественном вскармливании наблюдается более низкий уровень продукции грелина и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) [56].

С женским молоком дети получают и холестерин, который отсутствует в смесях для искусственного вскармливания. При этом у детей на естественном вскармливании в крови наблюдается более высокий уровень холестерина, по сравнению с детьми

на искусственном вскармливании (среднее различие составляет 0,64 ммоль/л, ДИ 0,50–0,79). Хотя уровень холестерина у детей в старшем возрасте не различается в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни, различия проявляются у взрослых с достоверно более низким уровнем холестерина крови в случае естественного вскармливания (среднее различие составляет уже -0,18 ммоль/л, ДИ — 0,30–0,06). Можно предположить, что раннее введение в питание холестерина программирует определенным образом его метаболизм на протяжении дальнейшей жизни. Данное наблюдение отчасти может объяснять тот фактор, что естественное вскармливание ассоциируется с более низким систолическим артериальным давлением у взрослых лиц [57]. Эти данные в дальнейшем были подтверждены метаанализами, проведенными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [58]. При этом отчетливой связи между характером вскармливания и летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых выявлено не было [59].

Избыточная масса тела у детей первого года жизни — важный фактор риска ожирения взрослых. Примерно у 20% детей первых лет жизни с ожирением в дальнейшем оно сохраняется и/или развивается сахарный диабет [60].

При этом искусственное вскармливание характеризуется высоким содержанием белка и энергии. Потребление повышенного количества белка ведет к стимуляции продукции инсулина и ИФР-1, которые стимулируют пролиферацию жировой ткани [61]. В связи с этим высокобелковая пища может стимулировать дифференцировку адипоцитов и адипогенез [62].

По рекомендациям ESPGHAN для обеспечения оптимального роста и развития ребенка естественное вскармливание следует сохранять не менее чем на протяжении 6 месяцев жизни, а прикорм вводить между 17-й и 26-й неделями [64].

Программирующий эффект оказывает характер введения прикорма и многие другие аспекты питания детей первых лет жизни. Особое значение имеет и формирование пищевых предпочтений, определяющих характер питания человека на протяжении всей жизни, что непосредственно связано с риском развития ряда заболеваний. Безусловно, эти вопросы непосредственным образом связаны с пищевым программированием здоровья и болезней, однако данная тема требует отдельного рассмотрения.

Таким образом, пищевое программирование является механизмом, определяющим метаболические особенности индивидуума, его здоровье и характер течения заболеваний. Данная концепция получила сегодня широкое признание и привлекает внимание врачей различных специальностей, т. к. открывает путь к профилактике многих серьезных заболеваний. Именно в связи с этим механизмы пищевого программирования требуют дальнейшего углубленного изучения. ■

Литература

1. Lucas A. Nutritional programming: concept, benefits and challenges // International Symposium programming: Implications For Infant Feeding. Barcelona, 26 November 2005. Speakers Abstracts. P. 1.
2. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition — implications for the preterm infant // J Perinatol. 2005, May; 25 Suppl 2: S2–6.
3. БМЭ. Изд. 3-е. М., 1979. Т. 11. С. 321–325.
4. Клиорин А. И. Учение о конституциях и индивидуальные особенности ребенка // Педиатрия. 1985. № 12. С. 60–63.
5. Маслов М. С. Учение о конституциях и аномалиях конституции в детском возрасте. Л., 1926.
6. Неудухин Е. В., Таболин В. А., Короткий Н. Г. Диатезы у детей. В кн.: Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. Сб. трудов под ред. Н. Г. Короткого. М., 1997. С. 75–82.
7. McCance R. A. Food growth and time // Lancet. 1962; 2: 271–272.
8. Hales C. N., Desai M., Ozanne S. E., Crowther N. J. Fishing in the stream of diabetes; from measuring insulin to the control of fetal organogenesis // Biochem.

- Soc. Trans. 1996; 24: 341–350.
9. Lucas A. Programming by early nutrition in man // Ciba Found Symp. 1991; 156: 38–50; discussion 50–55.
 10. Barker D.J. P., Osmond C., Golding J., Kuh D., Wadsworth M.E. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease // BMJ. 1989, 298: 564–567.
 11. Pereira J. A., Rondo P. H. C., Lemos J. O., de Pacheco S. J. M., Dias R. S. C. The influence of birthweight on arterial blood pressure of children // Clin Nutr. 2010, 29: 337–340.
 12. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review // Acta Paediatr. 2008, 97: 1165–1172.
 13. Chiavaroli V., Giannini C., D'Adamo E., de Giorgis T., Chiarelli F., Mohn A. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age // Pediatrics. 2009, 124 (2): 695–702.
 14. Meas T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: A key role for adipose tissue? // Diabetes Metab. 2010, 36: 11–20.
 15. Lucas A. Programming by Early Nutrition: An Experimental Approach // J. Nutr. 1998, 128: 401S–406S.
 16. Martyn C. N., Barker D. J., Jespersen S., Greenwald S., Osmond C., Berry C. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance // Br Heart J. 1995, 73, 116–121.
 17. Barker D. J. P. Mothers, Babies and Health in Later Life. London, UK: Churchill Livingstone; 1998.
 18. Kajantie E., Osmond C., Barker D. J., Forsén T., Phillips D. I., Eriksson J. G. Size at birth as a predictor of mortality in adulthood: a follow-up of 350 000 person-years // Int J Epidemiol. 2005, 34: 655–663.
 19. Leon D. A., Lithell H. O., Vagero D., Koupilová I., Mohsen R., Berglund L., Lithell U. B., McKeigue P. M. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915–1929 // Br J Med. 1998, 317: 241–245.
 20. Barker D. J., Winter P. D., Osmond C., Margetts B., Simmonds S. J. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease // Lancet. 1989, ii, 577–580.
 21. Barker D. J., Bull A. R., Osmond C., Simmonds S. J. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life // BMJ. 1990, 301, 259–262.
 22. Valsamakis G., Kanaka-Gantenbein C., Malamitsi-Puchner A., Mastorakos G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome // Ann N Y Acad Sci. Dec. 2006, 1092: 138–147.
 23. Roseboom T. J., van der Meulen J. H., Ravelli A. C., Osmond C., Barker D. J., Bleker O. P. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview // Mol Cell Endocrinol. 2001, 185, 93–98.
 24. Gillman M. W., Rifas-Shiman S. L., Kleinman K. P., Rich-Edwards J. W., Lipshultz S. E. Maternal calcium intake and offspring blood pressure // Circulation. 2004, 110, 1990–1995.
 25. Langley-Evans S. C. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism // J. Anat. 2009, 215, 36–51.
 26. Vickers M. H., Breier B. H., McCarthy D., Gluckman P. D. Sedentary behavior during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition // Am J Physiol. 2003, 285, R271–R273.
 27. Hales C. N., Barker D. J. The thrifty phenotype hypothesis // Br Med Bull. 2001, 60: 5–20.
 28. Hughson M., Farris A. B., Douglas-Denton R., Hoy W. E., Bertram J. F. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight // Kidney Int. 2003, 63, 2113–2122.
 29. Singh G. R., Hoy W. E. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community // Am J Kidney Dis. 2004, 43, 254–259.
 30. Langley-Evans S. C., Welham S. J., Jackson A. A. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat // Life Sci. 1999, 64, 965–974.
 31. Brenner B. M., Chertow G. M. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? // Curr Opin Nephrol Hypertens. 1993, 2: 691–695.
 32. Snoeck A., Remacle C., Reusens B., Hoet J. J. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas // Biol Neonate. 1990, 57, 107–118.
 33. Langley-Evans S. C., Phillips G. J., Benediktsson R. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat // Placenta. 1996, 17, 169–172.
 34. Dodic M., Abouantoun T., O'Connor A., Wintour E. M., Moritz K. M. Programming effects of short prenatal exposure to dexamethasone in sheep // Hypertension. 2002, 40, 729–734.
 35. Langley-Evans S. C. Maternal carbenoxolone treatment lowers birthweight and induces hypertension in the offspring of rats fed a protein-replete diet // Clin Sci. 1997, 93, 423–429.
 36. McMullen S., Langley-Evans S. C. Maternal low-protein diet in rat pregnancy programs blood pressure through sex-specific mechanisms // Am J Physiol. 2005, 288, R85–R90.
 37. Desai M., Guang H., Ferrelli M., Kallichanda N., Lane R. H. Programmed upregulation of adipogenic transcription factors in intrauterine growth-restricted offspring // Reprod Sci. Oct. 2008, 158: 785–796.
 38. Shepherd P. R., Crowther N. J., Desai M., Hales C. N., Ozanne S. E. Altered adipocyte properties in the offspring of protein malnourished rats // Br J Nutr. Jul. 1997, 781: 121–129.
 39. Desai M., Beall M., Ross M. G. Developmental Origins of Obesity: Programmed Adipogenesis // Curr Diab Rep. 2013; 13 (1): 27–33.
 40. Palmer A. C. Nutritionally Mediated Programming of the Developing Immune System // Adv. Nutr. 2011, 2: 377–395.
 41. Guerra A., Rego C., Vasconcelos C., Silva D., Castro E., Guimaraes M. J. Low birth weight and cardiovascular risk factors at school age // Rev Port Cardiol. 2004. Vol. 23. № 3. P. 325–339.
 42. Khan I. Y., Dekou V., Douglas G. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring // Am J Physiol. 2005, 288, R127–R133.
 43. Daenzer M., Ortmann S., Klaus S., Metges C. C. Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats // J Nutr. 2002, 132, 142–144.
 44. Ong K. K. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity // Horm Res. 2006; 65 (Suppl 3): 65–69.
 45. Pettitt D. J., Jovanovic L. Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy // Diabetes Care. 2007, 30 (Suppl 2): S147–S149.
 46. Armiaage J. A., Poston L., Taylor P. D. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity // Front Horm Res. 2008; 36: 73–84.
 47. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C., Braegger C., Decsi T., Kolacek S., Koletzko B., Fleischer Michaelsen K., Mihatsch W., Moreno L. A., Puntis J., Shamir R., Szajewska H., Turk D., van Goudoever J. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009, 49: 112–125.
 48. Duijts L., Ramadhani M. K., Moll H. A. Breastfeeding protects against infectious diseases during infancy in industrialized countries. A systematic review // Matern. Child. Nutr. 2009, 5, 199–210.
 49. Black R. E., Allen L. H., Bhutta Z. A., Caulfield L. E., de Onis M., Ezzi M., Mathers C., Rivera J. Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: Global and regional exposures and health consequences // Lancet. 2008, 371, 243–260.
 50. Quigley M. A., Kelly Y. J., Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study // Pediatrics. 2007, 119, e837–e842.
 51. Wilson A. C., Forsyth J. S., Greene S. A., Irvine L., Hau C., Howie P. W. Relation of infant diet to childhood health: Seven year follow up of a cohort of children in Dundee infant feeding study // BMJ. 1998, 316, 21–25.
 52. Boehm G., Stahl B., Garssen J., Bruzzese E., Moro G., Arslanoglu S. Prebiotics in infant formulas — Immune modulators during infancy // Nutrafoods. 2005. Vol. 4. P. 51–57.
 53. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // Arch Dis Child. 2006. Vol. 91. № 10. P. 814–819.
 54. Saarinen U. M., Pelkonen P., Siimes M. A. Serum immunoglobulin A in healthy infants: an accelerated postnatal increase in formula-fed compared to breast-fed infants // J Pediatr. 1979. Vol. 95. № 3. P. 410–412.
 55. Robinson S., Fall C. Infant Nutrition and Later Health: A Review of Current Evidence // Nutrients. 2012, 4, 859–874.
 56. Bartok C. J., Ventura A. K. Mechanisms underlying the association between breastfeeding and obesity // Int. J. Pediatr. 2009, 4, 196–204.
 57. Savino F., Liguori S. Update on breast milk hormones: Leptin, ghrelin and adiponectin // Clin. Nutr. 2008, 27, 42–47.
 58. Martin R. M., Gunnell D., Davey Smith G. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis // Am. J. Epidemiol. 2005, 161, 15–26.
 59. World Health Organization: Evidence on the long-term effects of breastfeeding. Systematic reviews and meta-analyses. Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization; 2007. Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/>.
 60. Owen C. G., Whincup P. H., Kaye S. J., Martin R. M., Davey Smith G., Cook D. G., Bergstrom E., Black S., Wadsworth M. E., Fall C. H. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence // Am. J. Clin. Nutr. 2008, 88, 305–314.
 61. Guo S. S., Wu W., Chumlea W. C., Roche A. F. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence // Am J Clin Nutr. Sep. 2002, 76: 653–658.
 62. Agostoni C., Scaglioni S., Ghisleni D., Verduci E., Giovannini M., Riva E. How much protein is safe? // Int J. 2005, 29: S8–S13.
 63. Ketelslegers J. M., Maiter D., Maes M., Underwood L. E., Thissen J. P. Nutritional regulation of insulin-like growth factor-1 // Metabolism. 1995, 44: 50–57.
 64. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B., Michaelsen K. F., Moreno L., Puntis J., Rigo J., Shamir R., Szajewska H., Turk D., Van Goudoever J. ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008, 46: 99–110.

Особенности клиники и лечения поражений кожи при ВИЧ-инфекции

М. В. Нагибина*, ¹, кандидат медицинских наук

Н. Н. Мартынова**, кандидат медицинских наук

О. А. Преснякова**

Е. Т. Вдовина**

Б. М. Груздев***, кандидат медицинских наук

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

** ГБУЗ ИКБ № 2, Москва

*** МГЦ СПИД, Москва

Резюме. Среди большого числа проявлений ВИЧ-инфекции поражения кожи занимают особое место. Поражения кожи могут иметь важное диагностическое значение как для острой стадии болезни, так и для определения стадий вторичных заболеваний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, проявления, поражения кожи, диагностика, вторичные заболевания.

Abstract. Among a large number of manifestations of HIV infection lesions occupy a special place. Skin lesions may have important diagnostic value for the diagnosis of acute stage of the disease, and to identify the stages of secondary diseases.

Keywords: HIV infection, manifestations, skin lesions, diagnosis, secondary diseases.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией (ВИЧ — вирус иммунодефицита человека) сохраняет тенденцию к неуклонному росту. Существенно увеличилось число больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и наличием различных оппортунистических заболеваний, в частности поражений кожного покрова. Диагностика этих изменений нередко представляет большие трудности на догоспитальном уровне для врачей общего профиля, а также дерматологов и инфекционистов [1, 2].

Среди множества специфических проявлений ВИЧ-инфекции и оппортунистических заболеваний поражения кожи занимают особое место, т.к. уже с момента манифестации заболевания являются наиболее частым и ранним ее проявлением [1–3]. Вовлечение кожи в патологический процесс обусловлено как иммунодефицитом в целом, так и тем обстоятельством, что ВИЧ поражает не только Т-лимфоциты-хелперы, но и клетки Лангерганса, играющие важную роль в дермальных иммунных

реакциях и, возможно, являющиеся местом первичной репликации ВИЧ в коже.

В 2011–2014 гг. в ИКБ № 2, куда госпитализируется более 80% ВИЧ-инфицированных больных в г. Москве, нами наблюдались 586 пациентов с различными кожными проявлениями, что составило 69% от общего числа госпитализированных (в 4-й стадии ВИЧ-инфекции — 88%). Их можно подразделить на 3 группы: кожные проявления при манифестации ВИЧ-инфекции, заболевания в стадии вторичных проявлений (4-я стадия) и поражения кожи, не связанные с ВИЧ-инфекцией. Поражения кожи могут иметь важное диагностическое значение. Часто на ранних стадиях развития болезни (уже через 3–4 недели после заражения) на коже больного может появиться острая экзантема (3-е место после мононуклеозоподобного синдрома и лимфаденопатии), состоящая из отдельных эритематозных пятен и папул [1, 4]. Пятнисто-папулезная сыпь — своеобразное поражение кожи у ВИЧ-инфицированных, которое до сих пор не получило определенного нозологического статуса. Сыпь имеет распространенный харак-

тер, обычно сопровождается легким зудом. Она локализуется в основном на верхней половине туловища, шее и лице; дистальные отделы конечностей поражаются редко. Папулезную сыпь рассматривают как проявление морфологической реакции кожи на инфицирование ВИЧ. Изменения на коже сопровождаются лихорадкой, изменениями на слизистых ротоглотки (чаще кандидоз полости рта). После стихания острой фазы (2–2,5 недели) пятна и папулы подвергаются спонтанному регрессу. Экзантема при острой ВИЧ-инфекции не отличается морфологической спецификой, поэтому в стационар больные чаще всего направляются с диагнозами: острая респираторная вирусная инфекция, токсикоаллергическая реакция, корь, краснуха. Надо отметить, что состояние иммунного статуса у этой категории больных не имеет существенных отклонений от нормы, а исследование крови на ВИЧ методом иммуноферментного анализа имеет сомнительные или отрицательные результаты, т.к. специфические антитела еще отсутствуют. В ранние сроки диагноз ВИЧ-инфекции может быть подтвержден только методом полимеразной цепной

¹ Контактная информация:
infektor03@gmail.com

реакции. Серологические реакции на ВИЧ у этих больных становятся положительными позже, чаще через 6–12 недель от начала острой фазы болезни.

Экзантема, наблюдаемая в периоде сероконверсии, обусловлена самим вирусом иммунодефицита, все другие изменения кожи связаны с оппортунистическими заболеваниями, развивающимися на фоне иммунодефицита при снижении CD4+ менее 300 клеток. Этиологически можно выделить 3 основные группы кожных проявлений у больных ВИЧ/СПИД: неопластические, инфекционные (вирусные, грибковые, бактериальные, паразитарные) и дерматозы неясной этиологии. Первые две группы относятся к ВИЧ-индикаторным заболеваниям, так как все виды опухолей у больных ВИЧ/СПИД имеют вирусную этиологию и их формирование обусловлено тяжелым иммунодефицитом. Дерматозы неясной этиологии, возможно, обусловлены лекарственно-аутоиммунными поражениями, особенно при длительной антиретровирусной терапии (АРВТ) (в частности — Эпивиром) или специфической терапии оппортунистических заболеваний, не исключено и непосредственное воздействие ВИЧ на кожу. Самыми распространенными у больных СПИДом являются грибковые поражения кожи и слизистых. Наиболее часто наблюдаются кандидоз, руброфития, разноцветный лишай (81%) [5, 6]. Другие микозы встречаются значительно реже. Особенности грибковых заболеваний при ВИЧ-инфекции являются: поражение лиц молодого возраста, особенно мужчин; быстрая генерализация с формированием обширных очагов, расположенных по всему кожному покрову; упорное течение; резистентность к проводимой терапии. Характерно сочетание поражения кожи и слизистых оболочек (полость рта, гениталии). Второе место среди поражений кожи занимает себорейный дерматит (68%). Как правило, у этих больных он протекает остро и тяжело. Вначале процесс локализуется только на лице (брови, усы, область рта), волосистой части головы и на разгибателях верхних конечностей. При развитии процесса на волосистой части головы можно обнаружить довольно сильное шелушение, напоминающее перхоть. Иногда при ВИЧ процесс может распространиться по всему кожному покрову в виде зудящих экзематозных

бляшек. Такое распространение дерматита говорит о резко пониженном иммунитете и является плохим прогностическим признаком. Третье место по частоте занимают герпетические инфекции, в частности вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов и *varicella zoster* (28%) [7, 8]. Герпетические высыпания могут появиться на любом участке кожи и слизистых оболочек, но чаще они возникают на губах, половых органах или в перианальной области. Высыпания часто трансформируются в крупные, болезненные, долго не заживающие язвы. Нередко клинические проявления герпеса напоминают ветряную оспу или импетиго. Помимо поражения кожи и слизистых оболочек, при ВИЧ-инфекции у больных часто развивается герпетический проктит, который проявляется в виде болезненной отечной эритемы в перианальной области. Опоясывающий лишай при условии возникновения его у лиц молодого возраста из группы риска, отсутствии провоцирующих заболеваний и иммуносупрессивной терапии служит индикатором ВИЧ-инфекции. Пузырьковые высыпания сопровождаются сильными болями, оставляют рубцы, рецидивируют, что не наблюдается у лиц без иммунного дефицита. Наиболее характерным дерматологическим неопластическим проявлением ВИЧ-инфекции остается саркома Капоши, вызванная вирусом простого герпеса 8-го типа [9, 10]. Надо отметить, что ее частота снизилась с 40% у мужчин со СПИДом в 1980–90 гг. до 9% начиная с 2000 г. Основными клиническими особенностями саркомы Капоши является то, что у большинства больных заболевание развивается в возрасте до 35 лет; очаги поражения на коже носят распространенный характер; склонность к быстрой генерализации процесса (в первую очередь поражаются легкие, желудочно-кишечный тракт, лимфоузлы и слизистая оболочка полости рта); высокая смертность в течение короткого времени без лечения. Появление на коже различных пятен синюшного или розового цвета, бляшек или папул у лиц молодого возраста обязательно должно насторожить лечащего врача в отношении ВИЧ-инфекции и требует обязательного проведения гистологического исследования биоптата кожи для исключения саркомы Капоши. В поздних стадиях болезни кожные элементы (розеолы, папулы, пятна) становятся многочис-

ленными, инфильтрируются, могут изъязвляться. Обильные кожные проявления практически всегда сопровождаются выраженным лимфостазом, поражением суставов, с развитием контрактур. Примером прямой зависимости поражения кожи от ВИЧ-инфекции может служить папилломавирусная инфекция кожи и слизистых оболочек (10%) [11, 12]. У ВИЧ-инфицированных больных изменения на коже имеют необычный вид, поражают нетипичные места, многочисленные, имеют участки распада в центре папул, сливаются и после хирургического удаления практически всегда рецидивируют. Эти элементы появляются преимущественно на лице, а также в области гениталий и могут быть крупными (гигантский моллюск), напоминать рак кожи, остроконечные кондиломы, обычные вульгарные бородавки и кератоакантомы.

У трети ВИЧ-инфицированных в течение нескольких недель от начала лечения различных оппортунистических инфекций этиотропными препаратами, а также АРВТ появлялась распространенная зудящая сыпь в виде эритематозных пятен и папул, что расценивалось как медикаментозная токсикоаллергическая реакция. Нами наблюдались и более тяжелые медикаментозные реакции, в частности синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Таким образом, несмотря на то, что клинических вариантов дерматологических проявлений ВИЧ-инфекции довольно много, такие поражения кожи, как саркома Капоши, стойкий кандидоз кожи и слизистой оболочки полости рта, часто рецидивирующий простой и опоясывающий герпес, себорейный дерматит, контактный дерматит, лейкоплакия языка и вульгарные бородавки, следует отнести к наиболее характерным и диагностически значимым маркерам ВИЧ-инфекции, особенно если они протекают на фоне общих симптомов — лихорадки, лимфаденопатии, слабости, диареи, потери массы тела. Следует отметить, что в динамике болезни различные поражения кожи могут регрессировать, появляться вновь, сменять одно другим, давать разнообразные сочетания.

Учитывая все вышеизложенное, больным ВИЧ-инфекцией с поражениями кожи и слизистых оболочек необходимо постоянное наблюдение врача-дерматолога. Для достиже-

ния положительного эффекта от проводимого лечения необходимы более продолжительные курсы терапии кожных заболеваний и максимальные дозы используемых препаратов, а после излечения — прием показанных препаратов профилактически. Помимо терапии кожных заболеваний больным ВИЧ-инфекцией показано назначение АРВТ. Диагностика кожных проявлений имеет важное практическое значение, так как способствует более раннему установлению диагноза ВИЧ-инфекции, своевременному назначению АРВТ, улучшению качества и продолжительности жизни пациента. ■

Литература

1. Бартлетт Дж., Галант Дж., Фам П., Мазус А. И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Гранат. 2013. 590 с.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД/Под ред. В. В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-медиа, 2010. 192 с. (Серия «Клинические рекомендации»).
3. Motswaedi M. H., Visser W. The spectrum of HIV-associated infective and inflammatory dermatoses in pigmented skin // *Dermatol Clin.* 2014; 32 (2): 211–225. doi: 10.1016/j.det.2013.12.006. Epub 2014 Jan 22.
4. Rane S. R., Agrawal P. B., Kadgi N. V., Jadhav M. V., Puranik S. C. Histopathological study of cutaneous manifestations in HIV and AIDS patients // *Int J Dermatol.* 2014; 53 (6): 746–751. doi: 10.1111/ijd.12298. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24320966.
5. Zacharia A., Khan M. F., Hull A. E., Sasapu A., Leroy M. A., Maffei J. T., Shakashiro A., Lopez F. A. A. Case of disseminated cryptococcosis with skin manifestations in a patient with newly diagnosed HIV // *J La State Med Soc.* 2013; 165 (3): 171–174.
6. Mischuk A., Klein S., Tintelnot K., Zimmermann S., Rickerts V. Cryptococcosis: case reports, epidemiology and treatment options // *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Jul 16; 138 (30): 1533–8. doi: 10.1055/s-0033-1343285.
7. Ngouana T. K., Krasteva D., Drakulovski P., Toghueo R. K., Kouanfack C., Ambe A., Reynes J., Delaporte E., Boyom F. F., Mallié M., Bertout S. Investigation of minor species *Candida africana*, *Candida stellatoidea* and *Candida dubliniensis* in the *Candida albicans* complex among Yaoundé (Cameroon) HIV-infected patients // *Mycoses.* 2014, Oct 7. doi: 10.1111/myc.12266.
8. Barnabas R. V., Celum C. Infectious Co-factors in HIV-1 transmission Herpes Simplex Virus type-2 and HIV-1: New Insights and interventions // *Curr. HIV Res. Apr* 2012; 10 (3): 228–237.
9. Gouveia A. I., Borges-Costa J., Soares-Almeida L., Sacramento-Marques M., Kutzner H. Herpes simplex virus and cytomegalovirus co-infection presenting as exuberant genital ulcer in a woman infected with human immunodeficiency virus // *Clin Exp Dermatol.* 2014, Sep 23.
10. Gbabe O. F., Okwundu C. I., Dedicoat M., Freeman E. E. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, Aug 13; 8: CD003256.
11. Duggan S. T., Keating G. M. Pegylated liposomal doxorubicin: a review of its use in metastatic breast cancer, ovarian cancer, multiple myeloma and AIDS-related Kaposi's sarcoma // *Drugs.* 2011, Dec 24; 71 (18): 2531–2558.
12. Hu Y., Qian H. Z., Sun J., Gao L., Yin L., Li X., Xiao D., Li D., Sun X., Ruan Y. et al. Anal human papillomavirus infection among HIV-infected and uninfected men who have sex with men in Beijing // *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013, Sep 1; 64 (1): 103–114.
13. Videla S., Darwich L., Cañadas M. P., Coll J., Piñol M., García-Cuyás F., Molina-Lopez R. A., Cobarsi P., Clotet B., Sirera G. et al. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men // *Sex Transm Dis.* 2013, Jan; 40 (1): 3–10.

VII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням

30 марта – 1 апреля 2015 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - новые и возвращающиеся инфекции
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции

- туберкулез
- сепсис

- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Доказательная медицина в оценке терапевтических возможностей используемых схем и методов лечения
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Дезинфектологические аспекты профилактики инфекционных заболеваний
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

www.congress-infection.ru

Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Оценка клинической эффективности современных высокоадаптированных смесей в питании детей, лишенных грудного молока

О. Н. Назаренко*

Л. Н. Мачулина*, ¹, кандидат медицинских наук

Т. И. Ковалкина**

Н. А. Алимпиева**

В. В. Дайнович**

О. С. Шелестовская*

* БГМУ, Минск, Республика Беларусь

** 10-я детская клиническая поликлиника, Минск, Республика Беларусь

Резюме. При недостаточном количестве или отсутствии грудного молока в питание детей вводят молочные смеси. Современные высокоадаптированные молочные смеси обеспечивают ребенка всеми нутриентами, необходимыми для оптимального роста и развития.

Ключевые слова: дети, грудное вскармливание, молочные смеси.

Abstract. In deficit or absence of breast milk in children's nutrition, milk mixtures are applied. Modern high-adapted milk mixtures provide a child with all the nutrients which are necessary for optimum growth and development.

Keywords: children, breast feeding, milk mixtures.

Единственной формой адекватного и принципиально незаменимого питания для ребенка сразу после рождения и в течение одного-полутора лет жизни является грудное вскармливание. Это эволюционно закрепленное, персонифицированное питание, которое соответствует потребностям ребенка и возможностям его пищеварительной системы [1, 2].

При недостаточном количестве или отсутствии грудного молока в питание детей вводят молочные смеси. По мере появления новых сведений о составе грудного молока, о функциональных свойствах его ингредиентов изменяется состав молочных смесей для смешанного и искусственного вскармливания, они все больше приближаются по своему составу и свойствам к женскому молоку [3–5].

Современные высокоадаптированные молочные смеси обеспечивают ребенка не только всеми нутриентами, необходимыми для оптимального роста и развития. Многие смеси содержат целый ряд функциональных компонентов, которые влияют на состав кишечной микробиоты ребенка, помогают становлению иммунитета, обуславливая «иммунное программирование» — преобладание того или иного типа реагирования иммунной системы в дальнейшем [6–8].

В жировой состав смесей включаются незаменимые жирные кислоты и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, которые способствуют правильному формированию нервной системы и зрительного анализатора.

В становлении иммунитета большую роль играют такие компоненты, входящие в состав смесей, как цинк, железо, селен, йод, нуклеотиды.

Введение в состав смесей олигосахаридов — пребиотиков способствует избирательной стимуляции роста бифидо- и лактобактерий, которые преобладают в микрофлоре детей, вскармливаемых грудным молоком.

Грудное молоко не только содержит факторы роста бифидобактерий (низкое содержание белка, достаточное количество альфа-лактальбумина, низкое содержание фосфора, высокий уровень олигосахаридов), но и является их поставщиком. Исследования 2003–2009 годов показали, что грудное молоко здоровой женщины не стерильно, оно содержит 10^9 микробных тел/л, с преобладанием бифидо- и лактобактерий.

Развитие иммунной системы является генетически запрограммированным процессом, но после рождения ребенка микроорганизмы, заселяющие кожу, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), являются мощным стимулом к развитию иммунной системы. Поэтому способ родоразрешения, послеродовой контакт кожа к коже, грудное вскармливание и пр. во многом определяют нормальный биоценоз кишечника у новорожденных. Многочисленными исследованиями доказано, что именно нормальная кишечная микробиота определяет оптимальное формирование и функционирование иммунной системы, 80% клеток которой находятся в ЖКТ [9–11].

Доминирующие в кишечной микробиоте детей, находящихся на естественном вскармливании, бифидобактерии выполняют в организме ряд важных защитных функций: препятствуют росту патогенной флоры, снижают выброс провоспалительных цитокинов,

¹ Контактная информация: machulina1@mail.ru

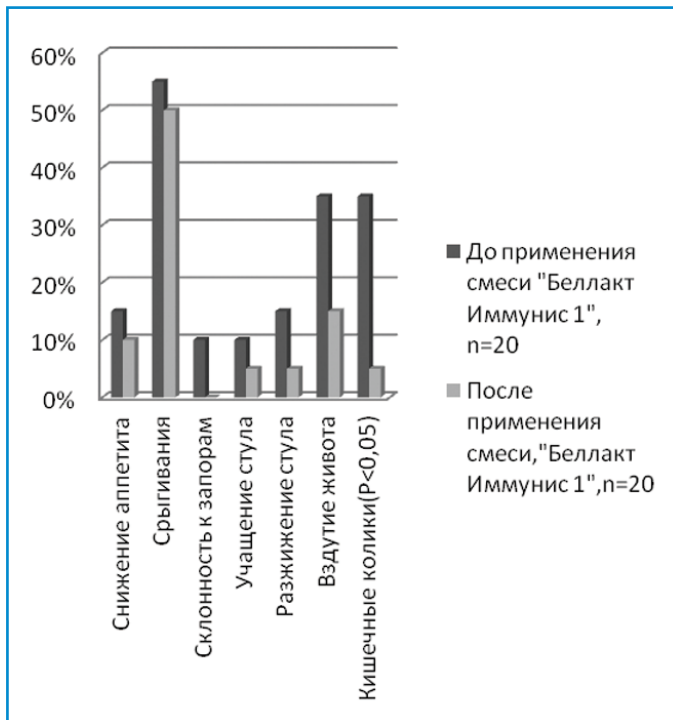


Рис. 1. Динамика симптомов функциональных нарушений пищеварения у детей первого полугодия жизни (группа наблюдения)

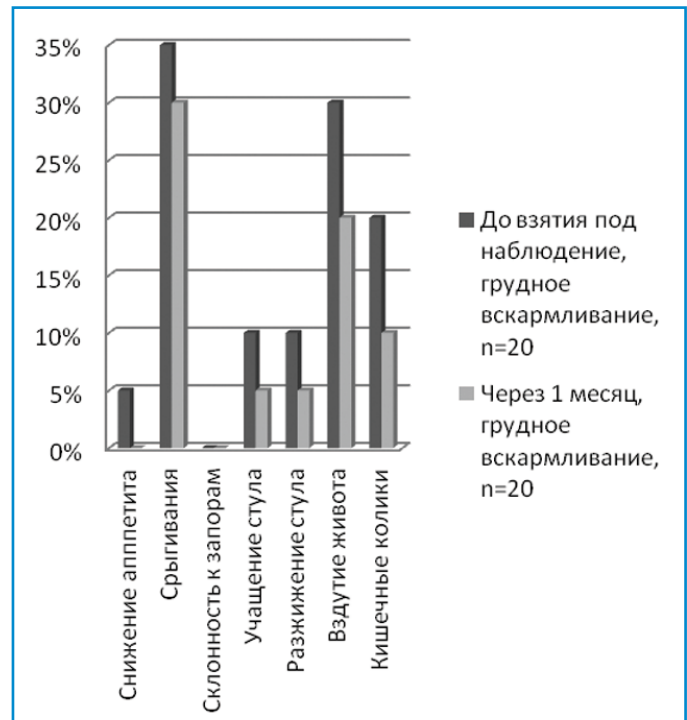


Рис. 2. Динамика симптомов функциональных нарушений пищеварения у детей первого полугодия жизни (контрольная группа)

способствуют продукции секреторного IgA, сохраняют целостность кишечного барьера [4].

Секреторный IgA является основным секреторным иммуноглобулином, содержащимся в секретах организма, таких как слеза, слюна, молозиво, секрет ЖКТ и трахеобронхиальная слизь. Основными функциями секреторного IgA являются связывание микроорганизмов на поверхности слизистых оболочек, нейтрализация вирусов, препятствие всасыванию антигенов (аллергенов) через слизистую оболочку. Особо важную роль он играет в защите от инфекций респираторной, мочеполовой систем и ЖКТ [12].

Поэтому при отсутствии грудного молока, выбирая смесь для вскармливания ребенка, следует отдать предпочтение смесям, в состав которых входят такие функциональные компоненты, как синбиотики (пре- и пробиотики), способствующие нормальной колонизации кишечника, которая является ключевым фактором формирования здоровья ребенка [13].

Примером продуктов, которые могут быть использованы в качестве питания для детей первого года жизни, являются смеси Беллакт Иммунис 1, 2, в состав которых помимо оптимального количества и качества белков, жиров, углеводов, нуклеотидов, витаминов, микро- и макроэлементов включены синбиотики: пребиотики (галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды в количестве 0,5 г/100 мл) и пробиотик (*Bifidobacterium lactis* BB-12). Этот штамм пробиотика является наиболее изученным, получившим в Управлении по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) статус GRAS (безусловно безопасный) и разрешенным к использованию в питании детей с рождения. *Bifidobacterium lactis* BB-12 присутствует в микробиоте здоровых детей, в составе молочных смесей используется уже более 20 лет [14].

Приводим результаты исследования, проведенного на базе 10-й детской клинической поликлиники г. Минска в соответствии с принципами «Добросовестной клинической практики».

Целью исследования явилось изучение состава кишечной микробиоты и оценка состояния местного иммунитета слизистых оболочек

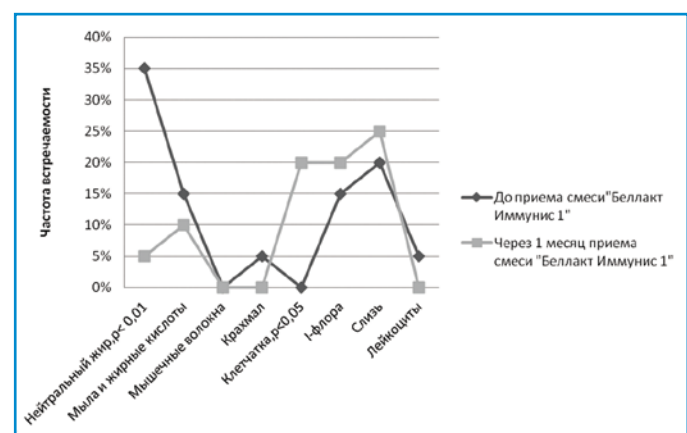


Рис. 3. Результаты копрологических исследований до и после применения смеси Беллакт Иммунис 1

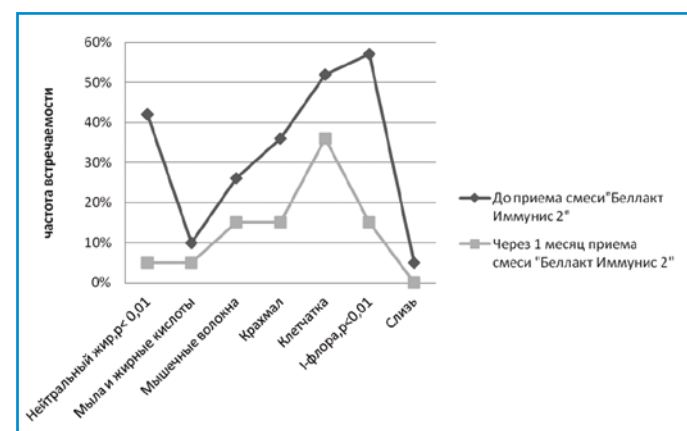


Рис. 4. Результаты копрологических исследований до и после применения смеси Беллакт Иммунис 2

Таблица 1

Бактериограмма кала до и после приема смеси Беллакт Иммунис 1 (нормальная микрофлора)

Средний показатель ст. бактерий в 1 г фекалий	До приема смеси (n = 20)	После 1 месяца приема смеси (n = 19)	p
Бифидобактерии	7,95 ± 0,18	8,63 ± 0,19	0,05
Лактобактерии	7,05 ± 0,12	7,42 ± 0,13	0,05
N кишечная палочка	7,01 ± 0,18	7,63 ± 0,23	0,05

Таблица 2

Бактериограмма кала до и после приема смеси Беллакт Иммунис 2 (нормальная микрофлора)

Средний показатель ст. бактерий в 1 г фекалий	До приема смеси (n = 19)	После 1 мес приема смеси (n = 19)	p
Бифидобактерии	8,43 ± 0,06	8,99 ± 0,06	0,01
Лактобактерии	7,31 ± 0,17	7,93 ± 0,17	0,05
N кишечная палочка	7,75 ± 0,12	7,81 ± 0,12	–

Таблица 3

Бактериограмма кала у детей на грудном вскармливании в динамике наблюдения (нормальная микрофлора)

Средний показатель ст. бактерий в 1 г фекалий	До исследования (n = 20)	В конце исследования (n = 15)	p <
Бифидобактерии	8,35 ± 0,12	8,76 ± 0,14	0,05
Лактобактерии	7,8 ± 0,19	8,07 ± 0,13	–
N кишечная палочка	7,05 ± 0,23	7,46 ± 0,18	–

ротовой полости у детей на искусственном вскармливании, получавших в зависимости от возраста смеси Беллакт Иммунис 1 или Беллакт Иммунис 2, в сравнении с аналогичными показателями у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Длительность наблюдения за детьми составила 30 дней.

В процессе исследования проводилась оценка индивидуальной переносимости смесей; влияние на частоту функциональных нарушений ЖКТ; динамика общеклинических анализов крови в группах наблюдения и контроля. Исследованы показатели кишечного биоценоза до и после приема смесей Беллакт Иммунис 1, 2; оценивалось состояние местного иммунитета слизистых оболочек ротовой полости по уровню секреторного иммуноглобулина А в слюне (slgA) детей.

Исследование проводилось в группе здоровых, доношенных детей с нормальными массо-ростовыми показателями и оценкой по шкале Апгар не менее 7 баллов с отсутствием в анамнезе тяжелой инфекционной и перинатальной патологии. Дети основной группы вскармливались искусственно, в контрольной группе — грудным молоком.

Дети исключались из проводимого исследования при отказе ребенка от приема продукта, появлении или усилении функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и при появлении симптомов аллергии.

Группу наблюдения составили 20 детей в возрасте до 6 месяцев и 19 детей в возрасте от 6 месяцев до года, получавших в питание смесь Беллакт Иммунис 1, 2 и прикормы, соответствующие возрасту. Контрольная группа включала в себя 20 детей первого полугодия жизни, находящихся на грудном вскармливании, и 19 детей второго полугодия. Группы наблюдения и контроля имели несущественные различия, т. е. были сопоставимы по среднему возрасту матерей, порядку беременности и родов, течению родов и состоянию детей после рождения. Лишь урогенитальная патология в 1,8 раза реже

была выявлена у женщин, которые в последующем кормили своих детей грудью.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере с применением прикладных статистических программ BMDP-90. Для сравнения средних показателей количественных признаков в исследуемых группах использовался критерий Стьюдента t и метод непараметрической статистики.

Статистические методы анализа полученных в процессе исследования показателей выполнены с использованием пакетов приложений Microsoft Office XP для статистической обработки материала: Microsoft Excel (версия 7.0) и программы Statistica (версия 6.0) с учетом вычислительных методов, рекомендованных для биологии и медицины. Количественные параметры в зависимости от вида распределения (параметрическое, непараметрическое) представлены в виде среднего значения и ошибки ($\bar{X} \pm Sx$) либо медианы и межквартильного интервала. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

В результате исследования отмечена хорошая переносимость смесей у 90,0% детей первого полугодия и 94,7% второго полугодия жизни. Динамика симптомов функциональных нарушений пищеварения у детей первого полугодия жизни представлена на рис. 1 и 2.

Тенденция к снижению частоты различных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта при применении смеси Беллакт Иммунис 1 приближена к таковой у детей, находящихся на грудном вскармливании. При этом отмечено достоверное снижение частоты кишечных колик у детей ($p < 0,05$), получавших смесь. Количество детей второго полугодия жизни с функциональными нарушениями при употреблении смеси уменьшилось на 40%.

Число детей в группе наблюдения, с уровнем гемоглобина в начале исследования от 100 до 110 г/л, достоверно уменьшилось через 30 дней с 10 до 2 человек ($p < 0,05$). В группе контроля уровень гемоглобина в начале и через 30 дней наблюдения находился в пределах возрастной нормы — $123,65 \pm 3,59$ и $112,43 \pm 2,87$ г/л ($p < 0,05$) соответственно.

Результаты копрологических исследований представлены на рис. 3 и 4.

Анализ данных копрологических исследований выявил, что при применении смесей достоверно уменьшается частота синдрома нарушения переваривания жиров. У детей второго полугодия жизни выявлено уменьшение йодофильной флоры, косвенно характеризующей синдром дисбактериоза.

Показатели нормальной микрофлоры представлены в табл. 1, 2, 3.

В группе детей первого и второго полугодия жизни, получавших смесь, содержание нормальной микрофлоры увеличилось. У детей на грудном вскармливании показатели нормальной микрофлоры были изначально выше и остались таковыми в период всего исследования.

Показатели условно-патогенной флоры (УПФ) представлены на рис. 5, 6.

При сравнении показателей УПФ до и после применения смеси Беллакт Иммунис 1 установлено достоверное снижение выделения золотистого стафилококка ($p < 0,01$) и протей ($p < 0,05$). Отмечено положительное влияние смеси Беллакт Иммунис 2 на УПФ. К окончанию исследования достоверно снизилась частота выявления грибов рода *Candida*, отмечена тенденция к снижению выделения золотистого стафилококка и протей.

У детей первого полугодия жизни, находящихся на грудном вскармливании, содержание slgA (0,197 мг/мл) было изначально выше, чем у детей на искусственном вскармливании (0,132 мг/мл). После получения смеси Беллакт Иммунис 1 количество slgA увеличилось до 0,295 мг/мл ($p < 0,05$).

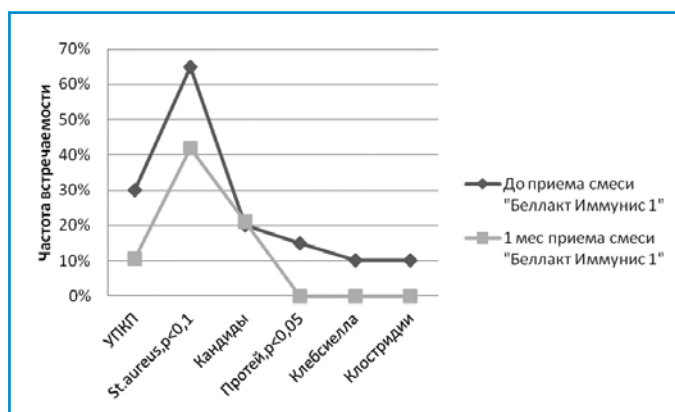


Рис. 5. Бактериограмма кала до и после приема смеси Беллакт Иммунис 1 (условно-патогенная микрофлора)

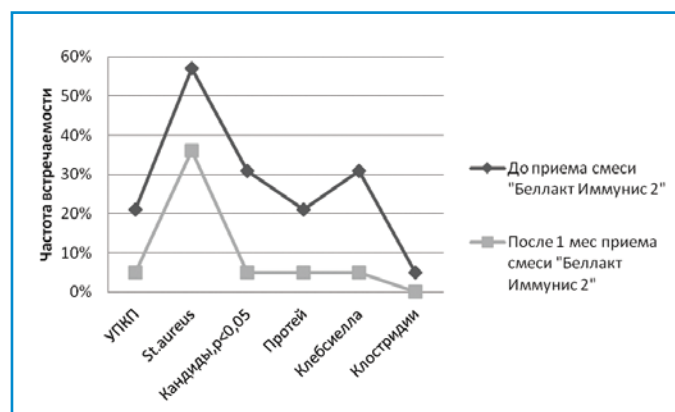


Рис. 6. Бактериограмма кала до и после приема смеси Беллакт Иммунис 2 (условно-патогенная микрофлора)

Таблица 4

Сравнительная характеристика количества IgA (мг/мл) в слюне у детей, находящихся на естественном или искусственном вскармливании в течение 0–5 месяцев и 6–12 месяцев (медиана, 25-й и 75-й перцентили)

Период вскармливания	Естественное вскармливание	Искусственное вскармливание	
		До	После
0–5 месяцев	0,197 (0,132–0,408)	0,132 (0,086–0,197)	0,295 (0,178–0,588)
6–12 месяцев	0,368 (0,141–0,636)	0,211 (0,124–0,230)	0,326 (0,246–1,037)

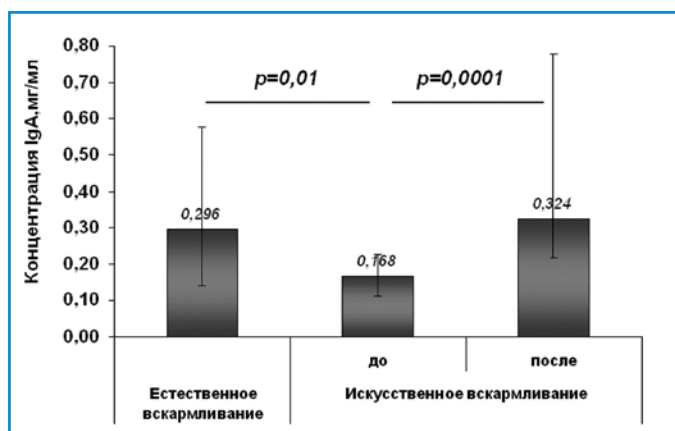


Рис. 7. Концентрация sIgA в слюне детей первого года жизни при разных видах вскармливания

Литература

1. Постникова Е.А., Пикина А.П., Кафарская Л.И. и др. Изучение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей в раннем возрасте // Журнал микробиологии. 2004, № 1, с. 67–69.
2. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Горелов А.В. и др. Диагностика и лечение функционального запора у детей. Проект Консенсуса Общества детских гастроэнтерологов // Вопросы детской диетологии. 2013, т. 11, № 6, с. 51–58.
3. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В. и др. Возможности моделирования состава детских молочных смесей за счет введения функциональных нутриентов // Вопросы современной педиатрии. 2013, т. 12, № 2, с. 114–122.
4. Самсыгина Г.А. Алгоритм лечения детских кишечных колик // Consilium medicum. Педиатрия. 2009, № 3, с. 55–67.
5. O' Sullivan D.J. Screening of intestinal microflora for effective probiotic bacteria // J. Ag.Food Chem. 2001, № 49, с. 1751–1760.
6. Амирова В.Р., Нетребенко О.К., Азнабаева Л.Ф. и др. Состояние местного иммунитета у новорожденных детей, получающих различные виды вскармливания // Педиатрия. 2011; № 1, с. 84–89.
7. Токарева Н. Коррекция и профилактика дисбактериоза. Эффективная фармакотерапия // Гастроэнтерология. 2011, № 3, с. 77–84.
8. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens // Nat. Rev. Immunol. 2003, № 3, с. 331–341.
9. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов // Фарматека. 2012, № 13, с. 89–99.
10. Корниенко Е.А., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков в развитии иммунитета у грудных детей // Педиатрия. 2009, т. 87, № 1, с. 77–83.
11. Perdigon G., Fuller R., Raya R. Lactis acid bacteria and their effect on the immune system // Curr. Issues. Intest. Microbiol. 2001, 3, № 2, с. 27–42.
12. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria mechanisms of immune modulation // Trends. Immunol. 2005, № 26, с. 326–333.
13. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Дармов И.В. и др. Пробиотики: вектор развития // Практическая медицина. 2012, № 3, с. 47–55.
14. Урсова Н.И. Современные пробиотики: определение и основная концепция действия // Вопросы детской диетологии. 2013, № 6, с. 53–64.

У детей второго полугодия динамика содержания секреторного иммуноглобулина была аналогичной: на искусственном вскармливании в начале исследования (0,211 мг/мл) ниже, чем на грудном (0,368 мг/мл). Через 30 дней получения в питание смеси Беллакт Иммунис 2 содержание увеличилось до 0,326 мг/мл ($p < 0,01$).

Содержание sIgA после применения смесей достоверно не отличалось от содержания sIgA в слюне детей на естественном вскармливании.

Детям первого года жизни при недостаточном количестве или отсутствии грудного молока могут быть рекомендованы адаптированные молочные смеси Беллакт Иммунис 1, 2. Смеси обладают хорошей индивидуальной переносимостью, снижают частоту функциональных нарушений пищеварения, купируют младенческие колики. При применении смесей нормализуются показатели гемоглобина. Улучшается переваривание жиров, оптимизируется состав микробиоты кишечника — увеличивается количество бифидобактерий и лактобактерий, уменьшается рост золотистого стафилококка, протея, грибов рода *Candida*, в слюне детей статистически значимо увеличивается концентрация IgA. ■

Влияние нутритивной поддержки на метаболический статус больных ожирением

С. А. Дербенева¹, кандидат медицинских наук

А. Р. Богданов, кандидат медицинских наук

ФГБНУ НИИ питания РАМН, Москва

Резюме. Пациентам с ожирением в комплексе традиционных лечебных мероприятий в диетотерапию редуцированной калорийности дополнительно включены смеси для энтерального питания, с целью восполнения физиологических потребностей в белке и микронутриентах.

Ключевые слова: диетотерапия, ожирение, состав тела, энергетический обмен.

Abstract. To patients with obesity in a complex of traditional medical actions the dietotherapy of the reduced caloric content in addition included mixes for an enteralimentation, for the purpose of completion of physiological needs for protein and micronutrients.

Keywords: dietary treatment, obesity, total body composition, energy turnover.

Несмотря на достижения современной клинической нутрициологии, проблема лечебного питания больных в стационаре остается актуальной для медицинских учреждений большинства развитых стран. Известно, что нормальное или даже избыточное потребление пищевых продуктов далеко не всегда обеспечивает сбалансированное поступление основных макронутриентов и большинства микронутриентов. Это приводит к нарушению функционирования организма человека и развитию целого ряда заболеваний [1–3].

Доказано, что сбалансированный рацион питания человека должен включать макронутриенты (белок, углеводы, в том числе и пищевые волокна, жир), минеральные соли, воду, микронутриенты (витамины и витаминоподобные соединения, микроэлементы) на основе его индивидуальных физиологических потребностей, рассчитанных с учетом основного заболевания и особенностей метаболического статуса [4, 5].

Накопленный богатый опыт лечения ожирения свидетельствует о том, что в основе эффективной диетотерапии этого заболевания лежит редукция энергетической ценности рациона питания и нутритивная коррекция нарушений обмена веществ при обязательном адекватном обеспечении пластических потребностей организма. В условиях практического здравоохранения этого можно достигнуть с использованием методов так называемой «нутритивной поддержки» на основе применения смесей для энтерального питания (ЭП) [6–9].

Широкое использование в клинической практике смесей для ЭП показало их высокую эффективность в лечении пациентов с травмой, ожогами, при печеночной, почечной, легочной и сердечной недостаточности, в онкологии и при других патологических состояниях [10–12].

ЭП в виде сипинга (напитки, кремы и другие продукты для приема через рот с повышенными вкусовыми качествами) широко используется в ситуациях, когда обычный прием даже усиленной калориями и питательными веществами пищи не обеспечивает возросших потребностей организма: потеря 5% тощей массы тела (масса

тела без учета жировой ткани) за последние 3 месяца (или 10% — за 6 месяцев) и др.

Включение специализированных пищевых смесей, сбалансированных по микронутриентному составу и обладающих направленным лечебным эффектом, в стандартные схемы диетотерапии ожирения является очень перспективным, хотя и недостаточно изученным.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение влияния диетотерапии с включением смесей для ЭП на основные показатели метаболического статуса больных ожирением.

Материалы и методы исследования

В отделении сердечно-сосудистой патологии ФГБНУ НИИ питания РАМН изучались показатели метаболического статуса у пациентов с ожирением II–III степени в возрасте от 18 до 69 лет. В результате скрининга в основное клиническое исследование был включен 81 пациент с ожирением и патологией сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и др.), в том числе 41 (51%) мужчина и 40 (49%) женщин.

Всем пациентам на этапе рандомизации и в процессе наблюдения проведено комплексное обследование метаболического статуса, включающее оценку показателей антропометрии и композиционного состава тела, а также энергетического обмена.

Антропометрические параметры включали в себя оценку массы тела (кг); индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$); окружности талии (см); окружности бедер (см); отношения окружности талии к окружности бедер.

ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Композиционный состав тела (общую жидкость (кг); мышечную массу (кг); жировую массу (кг); тощую массу тела (кг)) оценивали методом биоимпедансного анализа состава тела (биоимпедансометрия — БИМ) с помощью анализатора InBody 720i (Biospace Co., Ltd., Корея).

Исследование энергетического обмена проводили методом непрямой респираторной калориметрии с использованием метабологафа

¹ Контактная информация: sderbeneva@yandex.ru

Таблица 1

Сравнительная характеристика применяемых диет

Диеты	Базисный рацион	Базисный рацион + Impact Oral	Базисный рацион + Resource® 2.0 + Fibre
Общая калорийность, ккал	1680	2073,4	2072,2
Белок, г	86,9 (21%)	104,9 (20,2%)	104,9 (20,4%)
Жир, г	64 (34%)	79,4 (34,5%)	81,4 (35,4%)
Из них: НЖК	21,5 (10,4%)	25,8 (11,2%)	22,9 (9,9%)
МНЖК	22,0 (10,6%)	23,7 (10,3%)	33,4 (14,5%)
ПНЖК	17,5 (8,5%)	18,8 (8,2%)	22,1 (9,6%)
Углеводы, г	190 (45%)	234,8 (45,3%)	230 (44,4%)
Углеводы, г (М/Д)	166,6	192,9	179,4
Углеводы, г (крахмал)	25,8	25,8	25,8
Углеводы, г (клетчатка)	9,8	13,1	14,8
Холестерин, мг	247	–	247
Натрий, мг	1306	1656	1506
Калий, мг	3072	3522	1492
Кальций, мг	778,4	1048,4	1128,4
Магний, мг	298	374	338
Фосфор, мг	1248	1488	1488
Железо, мг	10,9	14,9	13,9
Витамин В ₁ , мг	0,86	1,26	1,26
Витамин В ₂ , мг	1,7	2,3	2,14
Ниацин (витамин РР), мг	17,4	22,7	23,4
Витамин С, мг	107,6	179,9	141,6

Примечание. НЖК — незаменимые жирные кислоты; МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Заболевание	Контрольная группа, n = 23	Группа 1, n = 21	Группа 2, n = 37
• Артериальная гипертензия	23 (100%)	21 (100%)	37 (100%)
• Ишемическая болезнь сердца:	3 (13%)	2 (9%)	2 (5%)
– стенокардия напряжения ФК I;	0	0	0
– стенокардия напряжения ФК II;	3 (13%)	1 (4,5%)	2 (5%)
– стенокардия напряжения ФК III	0	1 (4,5%)	0
• Нарушения ритма сердечной деятельности	7 (30%)	7 (33%)	14 (38%)
• Нарушения липидного обмена	13 (57%)	10 (48%)	22 (59%)
• Нарушения углеводного обмена	15 (65%)	17 (81%)	20 (54%)
• Нарушения пуринового обмена	14 (60%)	10 (48%)	27 (73%)
• Избыточная масса тела:	0	0	0
– ожирение I ст.;	0	0	1 (3%)
– ожирение II ст.;	0	1 (5%)	7 (19%)
– ожирение III ст.	23 (100%)	20 (95%)	29 (78%)
• Заболевания желудочно-кишечного тракта	5 (22%)	6 (29%)	21 (57%)
• Заболевания опорно-двигательного аппарата	8 (35%)	9 (43%)	16 (43%)
• Заболевания нервной системы	3 (13%)	5 (24%)	9 (24%)
• Апноэ-гиппноэ сна	7 (30%)	8 (38%)	18 (49%)

«CORTEX BiophysikMetaMax® 3B portable CPX system» (CORTEX, Германия), данные обрабатывались при помощи программного обеспечения «CORTEX BiophysikMetaSoft® CPX testingsoftware» (CORTEX, Германия). Определялись: показатель энерготрат покоя (ккал/сут), скорости окисления основных макронутриентов (белков, жиров, углеводов). Расчет скорости окисления белков (СОБ, г/сут), жиров (СОЖ, г/сут) и углеводов (СОУ, г/сут) проводили с использованием уравнения Вейра. Полученные данные сравнили с ожидаемыми, просчитанными по формуле Харрисона–Бенидикта.

Оценку переносимости проводимой диетотерапии проводили анкетно-опросным методом по 5-балльной шкале.

Все исследования проводились дважды до и после традиционного курса лечения, включавшего диетотерапию, симптоматическую лекарственную терапию, лечебную физкультуру и физиопроцедуры.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica

Таблица 3

Динамика состава тела ($M \pm \mu$)

Показатель	Дни	Контрольная группа, n = 23	Группа 1, n = 21	Группа 2, n = 37
Вес, кг	0-й день	125,9 $\pm$ 3,48	147,6 $\pm$ 6,0	149,0 $\pm$ 5,07
	14-й день	118,1 $\pm$ 2,97	138,9 $\pm$ 5,4	141,0 $\pm$ 4,56
Рост, см		1,68 $\pm$ 0,02	1,71 $\pm$ 0,02	1,74 $\pm$ 0,01
ИМТ, кг/м ²	0-й день	44,6 $\pm$ 0,64	50,5 $\pm$ 1,49	49,3 $\pm$ 1,51
	14-й день	41,9 $\pm$ 0,70*	47,5 $\pm$ 1,37	46,7 $\pm$ 1,34
Объем талии (ОТ), см	0-й день	123,3 $\pm$ 2,6	140,8 $\pm$ 4,3	133,7 $\pm$ 3,2
	14-й день	119,5 $\pm$ 2,3	136,7 $\pm$ 4,0	127,1 $\pm$ 3,0
Объем бедер (ОБ), см	0-й день	118,7 $\pm$ 1,6	132,0 $\pm$ 3,6	124,2 $\pm$ 2,8
	14-й день	115,6 $\pm$ 1,6	129,4 $\pm$ 3,5	119,8 $\pm$ 3,0
ОТ/ОБ	0-й день	1,04 $\pm$ 0,02*	1,07 $\pm$ 0,03	1,08 $\pm$ 0,02
	14-й день	1,04 $\pm$ 0,02	1,06 $\pm$ 0,03	1,07 $\pm$ 0,03
Жировая масса тела, кг	0-й день	59,8 $\pm$ 1,4	74,2 $\pm$ 3,5	74,1 $\pm$ 3,3
	14-й день	58,3 $\pm$ 1,6	70,0 $\pm$ 3,3	69,9 $\pm$ 3,0
Тощая масса тела, кг	0-й день	64,9 $\pm$ 2,9	73,3 $\pm$ 3,3	74,4 $\pm$ 2,7
	14-й день	61,6 $\pm$ 2,7	68,5 $\pm$ 2,7	70,1 $\pm$ 2,4
Мышечная масса, кг	0-й день	35,2 $\pm$ 0,8	40,9 $\pm$ 1,9	41,9 $\pm$ 1,5
	14-й день	33,1 $\pm$ 0,6*	40,0 $\pm$ 1,7	40,0 $\pm$ 1,4
Общая жидкость, кг	0-й день	48,0 $\pm$ 2,1	54,6 $\pm$ 1,5	55,6 $\pm$ 0,9
	14-й день	45,5 $\pm$ 2,0	50,5 $\pm$ 1,0*	52,2 $\pm$ 0,7**

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

6.0 и 11.0 (Statsoft). Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность с учетом критерия Шапиро–Уилкса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исходя из целей и задач исследования, при проведении курса диетотерапии все пациенты были разделены на три группы.

Пациенты контрольной группы (10 мужчин и 13 женщин) в течение всего курса диетотерапии (14 дней) получали базисный рацион редуцированной (пониженной) калорийности с энергетической ценностью 1700 ккал/сутки.

Пациенты первой основной группы (8 мужчин и 13 женщин) дополнительно к базисному рациону получали смесь для ЭП Impact Oral в количестве 237 мл в сутки во второй завтрак — группа 1.

Пациенты второй основной группы (23 мужчины и 14 женщин) дополнительно к базисному рациону получали смесь для ЭП Resource® 2.0 + Fibre в количестве 200 мл в сутки во второй завтрак — группа 2.

Impact® Oral — полноценная сбалансированная смесь, обогащенная аргинином, омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и нуклеотидами, содержащая жизненно необходимые витамины и микроэлементы. Иммунопитание Impact® предназначено для коррекции клинического, метаболического и иммунологического статуса пациентов. Представляет собой готовую к употреблению жидкую смесь, представленную в питьевой форме в жестких пакетах по 237 мл.

Resource® 2.0 + Fibre — сбалансированное питание с высоким содержанием белка и витаминов — специализированный продукт диетического питания для людей с повышенными потребностями в белке, энергии, витаминах и микроэлементах. Выпускается в бутылочках по 200 мл.

Выбор смеси для ЭП произведен на основании количественного состава белка, качественного и количественного состава жира, качественного и количественного состава витаминно-минерального комплекса и незаменимых микронутриентов, а также удобства применения.

Модификация базового рациона питания назначением смесей для ЭП производилась с целью обеспечения рациона физиологической

нормой потребления белка (1,0 г/кг массы тела пациента), восполнения в редуцированном по калорийности рационе необходимого уровня потребления незаменимых микронутриентов (витаминов и микроэлементов).

Химический состав применяемых рационов представлен в табл. 1. Как видно из представленной таблицы, обогащение базового рациона, редуцированного по калорийности смесями для ЭП, позволило увеличить количественное содержание белка, оптимизировать жирнокислотный состав рациона (уменьшить содержание насыщенных и увеличить содержание в рационе моно- и полиненасыщенных жирных кислот), обогатить рацион питания пищевыми волокнами и незаменимыми микронутриентами.

Анализируемые группы по всем исходным характеристикам были сопоставимы. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по возрасту, антропометрическим данным, показателям биоимпедансометрии и др. Участники исследования не принимали лекарственную терапию, которая могла бы повлиять на результаты исследования, в том числе биологически активные добавки к пище и витамины.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Базовая фармакотерапия пациентов включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, периферические антагонисты кальция пролонгированного действия, антагонисты альдостерона, ацетилсалициловую кислоту.

Полученные результаты

Результаты проведенного исследования показали, что пациенты хорошо переносили проводимую диетотерапию, каких-либо нежелательных лекарственных реакций и аллергических реакций отмечено не было.

Независимо от варианта применяемой диетотерапии, практически у всех больных как основных, так и контрольной группы в результате проведенного курса лечения наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики: уменьшение слабости, сердцебиения, одышки, частоты возникновения и продолжительности кардиалгий. Повысилась толерантность к физической нагрузке.

Таблица 4

Динамика энергетического обмена ($M \pm \mu$)

Показатель	Дни	Контрольная группа, n = 23	Группа 1, n = 21	Группа 2, n = 37
ОО, ккал/сутки	0-й день	1755 $\pm$ 67	2613 $\pm$ 150	2150 $\pm$ 110
	14-й день	1698 $\pm$ 65	2530 $\pm$ 135	2082 $\pm$ 90
ОО/МТ	0-й день	17,7 $\pm$ 0,8	17,8 $\pm$ 0,8	12,6 $\pm$ 1,0
	14-й день	17,9 $\pm$ 0,7	18,2 $\pm$ 0,7	13,5 $\pm$ 0,7
ОО/ТМТ	0-й день	32,0 $\pm$ 1,0	35,8 $\pm$ 1,6	29,1 $\pm$ 1,0
	14-й день	31,9 $\pm$ 1,2	37,0 $\pm$ 1,4	29,4 $\pm$ 0,6
СОУ, г/сутки	0-й день	164,5 $\pm$ 20,8	197,2 $\pm$ 31,7	166,7 $\pm$ 21,6
	14-й день	154,9 $\pm$ 14,7	175,8 $\pm$ 20,9	167 $\pm$ 23,3
СОУ/ТМ	0-й день	1,70 $\pm$ 0,23	1,36 $\pm$ 0,20	1,15 $\pm$ 0,13
	14-й день	1,72 $\pm$ 0,19	1,26 $\pm$ 0,14	1,21 $\pm$ 0,16
СОУ/ТМТ	0-й день	3,02 $\pm$ 0,40	2,76 $\pm$ 0,41	2,33 $\pm$ 0,26
	14-й день	3,04 $\pm$ 0,30	2,56 $\pm$ 0,30	2,64 $\pm$ 0,33
СОЖ, г/сутки	0-й день	112,9 $\pm$ 12,1	194,4 $\pm$ 4,1	137,7 $\pm$ 5,0
	14-й день	111 $\pm$ 8,0	200,1 $\pm$ 3,3	155,1 $\pm$ 5,8*
СОЖ/МТ	0-й день	1,13 $\pm$ 0,12	1,31 $\pm$ 0,12	0,91 $\pm$ 0,04
	14-й день	1,21 $\pm$ 0,09	1,45 $\pm$ 0,06	1,06 $\pm$ 0,05*
СОЖ/ТМТ	0-й день	2,00 $\pm$ 0,19	2,61 $\pm$ 0,10	1,62 $\pm$ 0,13
	14-й день	2,19 $\pm$ 0,17	2,95 $\pm$ 0,11*	2,10 $\pm$ 0,14*
СОБ, г/сутки	0-й день	62,1 $\pm$ 3,7	86,2 $\pm$ 7,1	93,2 $\pm$ 5,32
	14-й день	63,7 $\pm$ 2,7	87,6 $\pm$ 4,9	76,6 $\pm$ 4,77*
СОБ/МТ	0-й день	0,63 $\pm$ 0,04	0,59 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,03
	14-й день	0,65 $\pm$ 0,05	0,63 $\pm$ 0,03	0,53 $\pm$ 0,03*
СОБ/ТМТ	0-й день	1,11 $\pm$ 0,07	1,18 $\pm$ 0,07	1,25 $\pm$ 0,06
	14-й день	1,25 $\pm$ 0,04	1,28 $\pm$ 0,05	1,06 $\pm$ 0,05*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

Во всех наблюдаемых группах больных отмечена одинаковая удовлетворительная редукция массы тела. Так, у пациентов основных групп (группа 1 и группа 2) за 14-дневный курс лечения масса тела снизилась на 6% и 5,3%, у пациентов контрольной группы — на 6%. ИМТ уменьшился соответственно на 6%, 5,3% и 6%.

На фоне снижения массы тела у значительного большинства больных отмечено уменьшение антропометрических показателей, более выраженное у пациентов группы 2 (табл. 3). В частности, объем талии у пациентов этой группы уменьшился на 5,0%, а у пациентов первой основной группы и контрольной группы — на 3%. Динамика изучаемых показателей в силу недостаточно большой выборки больных не была достоверной, но оказалась достаточно значимой и согласуется с результатами международных наблюдений за данной категорией пациентов.

Результаты анализа композиционного состава тела также свидетельствуют о благоприятных изменениях изучаемых показателей во всех наблюдаемых группах больных, значительно более выраженных у пациентов основных групп. В частности, редукция жировой массы тела у пациентов группы 1 и группы 2 составила по 6%, а у пациентов контрольной группы — 2,5%. Редукция тощей (безжировой) массы тела составила соответственно 7%, 6% и 5%.

Результаты первичного обследования по данным БИМ выявили у значительного большинства больных избыточное содержание общей жидкости (ОЖ) организма. При этом по литературным данным и данным собственных исследований известно, что назначение рациона пониженной калорийности сопровождается умеренным дегидратационным эффектом.

Результаты данного исследования также подтвердили результаты вышеуказанного наблюдения. При этом степень выраженности дегидратационного эффекта диетотерапии была большей у пациентов, получающих рационы, обогащенные смесями для ЭП. Так, у пациентов 1-й группы количество ОЖ организма достоверно уменьшилось в результате проведенного курса диетотерапии на 7,4% ($p < 0,05$),

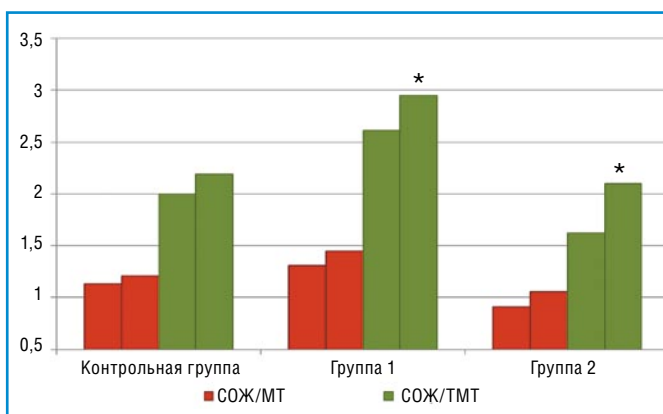


Рис. 1. Динамика удельных величин скорости окисления жиров

у пациентов 2-й группы — достоверно на 6% ($p < 0,01$), а у пациентов, получающих базовый рацион, в меньшей степени — на 5%.

На фоне применения диетотерапии пониженной калорийности часто наблюдается редукция мышечной массы (ММ) тела пациентов, обусловленная преимущественно недостаточным количеством белка в применяемых рационах. Это является прогностически неблагоприятным фактом, обуславливающим высокий риск рецидивов ожирения и требует поиска решений для преодоления данной проблемы. Одним из таких способов может быть восполнение необходимой (физиологической) квоты белка в рационе с помощью дополнительного его обогащения смесью для ЭП, в качестве источника легкодоступного белка с высокой биологической ценностью.

Результаты проведенного нами исследования показали, что диетотерапия с включением смесей для ЭП сопровождалась редукцией ММ у пациентов 1-й группы на 2%, у пациентов 2-й группы на 4%, а у пациентов контрольной группы — достоверно на 6% ($p < 0,05$).

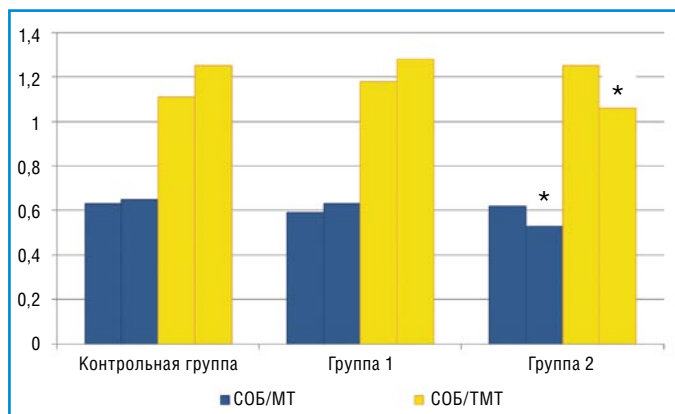


Рис. 2. Динамика удельных величин скорости окисления белков

Т. е. дополнительное применение смесей для ЭП на фоне базисного рациона способствовало заметно меньшей редукции ММ в сравнении с традиционной диетотерапией, применяемой для коррекции массы тела пациентов с ожирением.

Известно также, что применение рационов пониженной калорийности у больных ожирением часто приводит к уменьшению активности энергетического обмена — снижению величины энерготрат покоя (основного обмена — ОО), уменьшению скоростей окисления макронутриентов (белков, жиров и углеводов), что имеет прогностически неблагоприятные последствия и повышает риск нивелирования позитивных результатов коррекции (редукции) массы тела в ближайший постстационарный период.

Анализ результатов проведенного нами исследования энергетического обмена пациентов (методом непрямой респираторной калориметрии) показал, что обогащение базисного рациона смесями для ЭП способствовало повышению активности энергетического обмена, особенно рассчитанному в условных единицах — отношение основного обмена к массе тела (ОО/МТ) и отношение основного обмена к тощей массе тела (ОО/ТМТ) (табл. 4).

Так, у пациентов контрольной группы величина ОО в результате диетотерапии уменьшилась на 3%, а его удельные показатели (ОО/МТ и ОО/ТМТ) остались практически неизменными. У пациентов 1-й группы величина ОО понизилась на 3%, а его удельные величины повысились соответственно на 2,2% и 3,4%. У пациентов 2-й группы величина ОО также снизилась на 3%, удельный ОО к ТМТ остался практически неизменным, а удельный ОО к МТ повысился на 7%.

Похожая тенденция выявлена и при анализе результатов скоростей окисления макронутриентов, в наибольшей степени выраженных в динамике скорости окисления жиров (СОЖ, г/сутки). Так, у пациентов контрольной группы в результате проведенного курса диетотерапии СОЖ снизилась на 2%, а ее удельные показатели (СОЖ/МТ и СОЖ/ТМТ) повысились соответственно на 7% и 10%. У пациентов 1-й группы СОЖ повысилась на 3%, СОЖ/МТ и СОЖ/ТМТ повысились на 11% и 13% ($p < 0,05$) соответственно. У пациентов 2-й группы СОЖ достоверно повысилась на 12% ($p < 0,05$), СОЖ/МТ — достоверно на 17% ($p < 0,05$), СОЖ/ТМТ — достоверно на 30% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Повышение СОЖ и ее удельных величин свидетельствует об активации процессов липолиза, направленного на редукцию жировой массы тела пациента с ожирением, лечение ожирения как такового и профилактику возможных осложнений. Дополнительное применение смесей для ЭП способствовало существенной активации данных процессов и является крайне благоприятным фактом проведенного курса диетотерапии больных ожирением.

Интересная тенденция выявлена при анализе результатов СОБ и ее удельных величин (СОБ/МТ, СОБ/ТМТ). Так, у пациентов 1-й

основной и контрольной групп СОБ в результате проведенного курса диетотерапии увеличилась на 2% и 2,5%, удельные величины также увеличились на 7% и 3%, 9% и 13% соответственно.

У пациентов 2-й основной группы включение в базовый рацион смеси для ЭП Resource® 2.0 + Fibre способствовало достоверному снижению СОБ на 18% ($p < 0,05$), а ее удельных величин (СОБ/МТ и СОБ/ТМТ) на 14% ($p < 0,05$) и 15% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2). Это свидетельствует о торможении окисления белка, т. е. повышении активности анаболизма белка у данной категории больных и является прогностически благоприятным фактом лечения, направленным на последующее увеличение у больных объемов мышечной массы и величины энерготрат покоя.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при диетотерапии ожирения подход, основанный на обогащении лечебного рациона питания энтеральными смесями, имеет значимые преимущества перед тактикой применения стандартных диет. У больных, получавших диету с включением смесей для ЭП, удалось добиться более выраженной положительной динамики показателей антропометрии (соотношения объема талии и бедер) и композиционного состава тела (более выраженная редукция жировой массы тела, жидкости при менее выраженной редукции мышечной массы), а также существенной активации энергетического обмена в виде повышения величины энерготрат покоя, скорости окисления жиров и снижении скорости окисления белков ($p < 0,05$). ■

Литература

1. Заиченко А. И., Волгарев М. Н., Бондарев Г. И., Виссарионова В. Л., Зайцев А. Н., Фатеева Е. М., Ладодо К. С., Землянская Т. А., Хотимченко С. А. Методические рекомендации по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания. М., 1984.
2. Flegal K. M., Graubard B. I., Williamson D. F., Gail M. H. Cause-specific excess death associated with underweight, overweight and obesity // JAMA. 2007. V. 298. P. 2028–37.
3. Sampsel S., May J. Assessment and management of obesity and comorbid conditions // Dis. Manag. 2007. V. 1. P. 252–65.
4. Мартинчик А. Н., Маев И. В., Петухов А. Б. Питание человека (основы нутрициологии). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 572 с.
5. Jeejeebhoy K. N. // Nutrition. 2000. V. 16 (7–8). P. 585–90.
6. Погожева А. В., Дербенева С. А., Богданов А. Р., Каганов Б. С. Алиментарная коррекция нарушений пищевого статуса у пациентов с метаболическим синдромом // Вопросы питания. 2009. Т. 78. № 6. С. 42–47.
7. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva, WHO Technical Report Series, 2000, 894 p.
8. Miller D. S., Mumford P. Obesity: physical activity and nutrition // Proc. Nutr. Soc. 1966. V. 25 (2). P. 100–107.
9. Slentz C. A., Duscha B. D., Johnson J. L., Ketchum K., Aiken L. B., Samsa G. P., Houmard J. A., Bales C. W., Kraus W. E. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE — a randomized controlled study // Arch. Intern. Med. 2004. V. 164. P. 31–39.
10. Лященко Ю. Н. Энтеральное питание: история, современное состояние и перспективы развития. Часть 1. История энтерального питания // Клиническое питание. 2004. № 3. С. 20–25.
11. Бутров А. В., Евдокимов Е. А., Костюченко А. Л., Лейдерман И. Н., Попова Т. С., Луорт В. М., Хвитов В. Б., Хорошилов И. Е. Методология применения парентерального и энтерального питания в комплексном лечении стационарных больных. М., 2003.
12. Попова Т. С., Шестопапов А. Е., Томазашвили Т. Ш., Лейдерман И. Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М., 2002.

Полноценный
сбалансированный
коктейль, который
восстановит и поддержит
силы ослабленного
организма, когда это
особенно необходимо



RESOURCE[®] 2.0+FIBRE^{*}

Вернет силы и вкус к жизни

* Ресурс 2.0+Файбер

® Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).

Звоните и пишите:

contact@ru.nestle.com; 8-800-200-20-55 Звонки по России

www.nestlehealthscience.ru

Товар сертифицирован. На правах рекламы.



NestléHealthScience

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Онкологическая настороженность в работе акушера-гинеколога	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	10.03–23.03	1,5 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	10.03–06.04	1 мес
Диагностика и терапия аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	16.03–13.05	2 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	12.03–08.04	1 мес
Акушерство и гинекология (новые подходы к диагностике и лечению болезней репродуктивной системы)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	02.03–30.03	1 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи	06.03–05.05	2 мес
Диагностика и лечение болезней органов пищеварения	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Гастроэнтерологи	10.03–06.05	2 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	03.03–30.03	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	10.03–17.04	1 мес
Кардиология	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	24.02–19.06	4 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Кардиологи	24.02–19.06	4 мес
Дерматовенерология	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	16.03–24.04	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии и подростковой медицины т/ф, Москва	Терапевты, подростковые терапевты	17.02–18.03	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Дерматовенерологи	11.03–07.04	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии т/ф, Москва	Гастроэнтерологи	02.04–29.04	1 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАПО, кафедра клинической аллергологии т/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.03–03.04	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	09.02–10.03	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии т/ф, Москва	Неврологи	13.03–09.04	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии т/ф, Москва	Кардиологи	11.03–21.04	1 мес



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6 – 10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

• Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека • Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки • Медицина в XXI веке – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни • Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном обучении • Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей • Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека • Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения • Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов • Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины • Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи • Медицина катастроф. Актуальные вопросы • Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи • Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике.

Реклама 16+

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология** (тромбозы и антитромботическая терапия)
- **Кардиология** (артериальная гипертензия)
- **Гастроэнтерология**
- **Эндокринология**
- **Гематология** (клиническая гемостазиология)
- **Педиатрия** (кардиология)
- **Педиатрия** (гастроэнтерология раннего возраста)
- **Педиатрия** (догоспитальная помощь)
- **Педиатрия** (антибактериальная терапия)
- **Педиатрия** (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология**
- **Внутренние болезни**
- **Гастроэнтерология**
- **Стоматология**

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

«НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА»

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится **«Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XVI выпуск).**

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	СРОКИ ПРИЕМКИ
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	до 26. 12. 14
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15. 12. 14
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19. 01. 15
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25. 03. 15
Заявки на участие в Выставке (приложение 6)	до 07. 03. 15

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (конкурсные карты)
kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)
secretariat@medlife.ru (выставление счетов)

Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат
Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДВОЙНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ— ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ГЭРБ¹⁻⁴


ДЕКСИЛАНТ®
декслансопразол



- Контроль симптомов до 24 часов³
- Одна капсула в сутки²
- Не зависит от приёма пищи²



000 «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва,
ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11;
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.

1. Vakilji M et al. Curr Med Res Opin 2009;25:627-38;

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег.уд. ЛП 002477 от 26.05.2014;

3. Wittbrodt ET, Baum C, Peura DA. Clin Exp Gastroenterol. 2009;2:117-28;

4. Номера патентов: 6,664,276 — 15 December 2010; 6,939,971 — 15 December 2010;

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дексилант®

Торговое название: Дексилант®. **Активные действующие вещества:** декслансопразол. **Лекарственная форма:** капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг. **Показания к применению:** лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести; поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ. **Способ применения и дозы:** внутрь, капсулу принимают целиком вне зависимости от приема пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из нее гранулы в столовую ложку и смешать их с яблочным пюре; затем немедленно, не разжевывая, проглотить. Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. **Противопоказания к применению:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, совместное применение с ингибиторами протеаз ВИЧ (атазанавир, нелфинавир), возраст до 18 лет, беременность, период лактации. Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозно-изомальтазной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания:** перед началом лечения декслансопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Дата выхода рекламного модуля: февраль, 2015