

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 2 2016

Симпозиум



КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

- Метаболический синдром
- Сердечно-сосудистые риски
- Вегетососудистая дистония
- Профилактика ТЭЛА
- Изменения коронарных сосудов
- Терапия АГ
- Тромболитическая терапия
- ХБП у кардиологических пациентов

Коллоквиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Аутоиммунный гепатит
- Пробиотики и иммунная система
- Дуоденогастральный рефлюкс и фармакологическая кислотосупрессия
- Препараты висмута
- Лечение больных ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС

Страничка педиатра

- Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков
- Адаптированные смеси с пребиотиками на основе разного источника белка

Актуальная тема

- Эффективность интерферона альфа-2b в комбинации с антиоксидантами в отношении вируса гриппа птиц А (H7N9) *in vitro*
- Уровень неоптерина в крови и моче у больных ОРВИ

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

Не забудь выписать любимый журнал



Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Мобильная версия



Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте
журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте
журнала www.lvrach.ru/subscribe/

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «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 1980 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	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1980 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 ____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2016 г.

16+

Реклама

Medical Journal Лечащий Врач

№2 февраль 2016

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

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: pract@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

**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

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, посвященный таким актуальным темам,
как кардиология и гастроэнтерология.*

*Как всегда, мы старались порадовать наших читателей ин-
тересными материалами. Хотелось бы обратить ваше внима-
ние на очень интересную тему, которой посвящена статья
А.С.Скотникова «Обоснованное назначение комбинированной
терапии (на примере артериальной гипертензии) как задача
клинического фармаколога», — о фиксированных комбинациях
в кардиологии (в данном случае речь идет о гипотензивной
терапии). Препараты, состоящие из четырех или пяти компо-
нентов, были представлены в США и Европе достаточно давно.
В России они только завоевывают рынок, хотя если сделать
экскурс в недалекое прошлое, то препарат, содержащий два
компонента: 25 мг триамтерена и 12,5 мг гипотиазида, широко
применялся врачами еще во времена Советского Союза и был
рекомендован Минздравом (приказ N 1175 от 05.09.1985 года).
Очевидное удобство применения данных препаратов оспорить
может только одно: проблема подборки доз и компановки
лекарственных веществ лечащим врачом для конкретного
пациента.*

*Создание и появление таких препаратов в России — новый
уровень возможности выбора как для врачей, так и для паци-
ентов. А у человека всегда должен быть выбор, не правда ли?*

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Февраль 2016, № 2

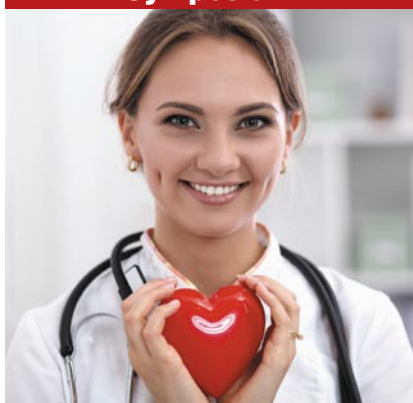
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Взаимосвязи дисбиоза пищеварительного тракта (пародонтит, энтероколит), атерогенной дислипидемии и нарушений углеводного обмена на ранних этапах метаболического синдрома/ А. М. Шилов, Н. Б. Петрухина, А. А. Марьяновский 7

The correlation between intestinal dysbiosis (periodontitis, enterocolitis), atherogenic dyslipidemia and hydrocarbon metabolism disorders at the early stages of metabolic syndrome/ A. M. Shilov, N. B. Petrukhina, A. A. Mariyanovsky. . 7

Распространенность артериальной гипертензии и факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинава, Г. Ю. Дорохов 14

Prevalence of hypertension and cardiovascular risk factors in young patients with the connective tissue dysplasia/ M. I. Shupina, G. I. Nechaeva, E. N. Loginova, G. Yu. Dorokhov 14

Эффективная терапия вегетососудистой дистонии у пациентов молодого возраста/ Е. Н. Дьяконова, В. В. Макерова 17

Effective therapy of vegetative-vascular dystonia in young patients/ E. N. Dyakonova, V. V. Makerova 17

Профилактика ТЭЛА у больных групп высокого риска/ Е. В. Ефимов 24

Prevention of pulmonary embolism in high-risk patients/ E. V. Efimov 24

Структурные изменения коронарных сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани (кросс-секционное наблюдение)/ С. И. Аксенов, Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева, Ю. Т. Игнатьев 27

Structural changes of coronary vessels in patients with connective tissue dysplasia/ S. I. Aksenov, E. A. Lyaljukova, G. I. Nechaeva, Yu. T. Ignatiev 27

Обоснованное назначение комбинированной терапии (на примере артериальной гипертензии) как задача клинического фармаколога/ А. С. Скотников, М. Г. Селезнёва, М. А. Хамурзова 30

Well-founded prescription of combined therapy (by the example of arterial hypertension) as a task for a clinical pharmacologist/ A. S. Skotnikov, M. G. Selezneva, M. A. Hamurzova 30

Неинвазивная оценка тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST/ Е. М. Подгорная, Л. И. Маркова, К. И. Теблов 36

Noninvasive evaluation of fibrinolytic therapy efficiency in STEMI/ E. M. Podgornaya, L. I. Markova, K. I. Tebloev 36

Частота встречаемости хронической болезни почек у кардиологических пациентов (материалы когортного ретроспективного исследования)/ Т. В. Жданова, М. Н. Карпукхина, А. В. Назаров, С. С. Плаксина, С. А. Гаврилюк 40

Frequency of chronic kidney disease in cardiologic patients (materials of cohort retrospective study)/ T. V. Zhdanova, M. N. Karpukhina, A. V. Nazarov, S. S. Plaksina, S. A. Gavriljuk 40

Коллоквиум

Colloquium



Страничка педиатра

Pediatrician's page

Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

Под стекло	44
Under the glass	44
Опыт применения будесонида в лечении аутоиммунного гепатита и его вариантной формы/ К. Л. Райхельсон, М. К. Прашнова, Н. В. Марченко, С. Н. Мехтиев, Е. Н. Зиновьева	45
Experience of budenonide use in treatment of autoimmune hepatitis and its variant form/ K. L. Raikhelson, M. K. Prashnova, N. B. Marchenko, S. N. Mekhtiev, E. N. Zinovieva	45
Влияние пробиотиков на состояние защитного барьера и иммунную систему желудочно-кишечного тракта/ Д. В. Усенко, С. В. Николаева	50
Influence of probiotics on the state of protective barrier and immune system of gastrointestinal tract/ D. V. Usenko, S. V. Nikolaeva	50
Дуоденогастральный рефлюкс и фармакологическая кислотосупрессия как факторы, лимитирующие взаимозаменяемость препаратов рабепразола натрия/ С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Л. М. Красных, Г. Ф. Василенко, М. В. Журавлева, Е. В. Ших, Г. В. Раменская, В. В. Кукес, В. В. Архипов, Б. К. Романов	55
Duodenal reflux and pharmacological acid suppression as the factors limiting interchangeability of rabeprazole natrium preparations/ S. Yu. Serebrova, A. B. Prokofiev, L. M. Krasnykh, G. F. Vasilenko, M. V. Zhuravleva, E. V. Shikh, G. V. Ramenskaya, V. V. Kukes, V. V. Arkhipov, B. K. Romanov	55
Препараты висмута в практике врача/ Е. Ю. Плотникова, А. С. Сухих	60
Bismuth drugs in the clinical practice/ E. Yu. Plotnikova, A. S. Sukhikh	60
Диагностическая тактика и рекомендации по лечению больных ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС/ О. О. Знойко, К. Р. Дудина, А. Н. Козина, С. А. Шутько, В. В. Огарев, О. В. Калинина, Н. Д. Ющук	66
Diagnostic tactics and guidelines on treatment of patients with chronic hepatitis C infected with 2 genotype HCV/ O. O. Znoyko, K. R. Dudina, A. N. Kozina, S. A. Shutko, V. V. Ogarev, O. V. Kalinina, N. D. Yuschuk	66
Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков/ Е. М. Богатырева, Г. А. Новик, Г. Ф. Кутушева	70
Phenotypes and endotips of hyperandrogenism in adolescent girls/ E. M. Bogatyreva, G. A. Novik, G. F. Kutusheva	70
Клиническая эффективность адаптированных смесей с пребиотиками на основе разного источника белка в питании здоровых детей раннего возраста/ О. В. Тарасова, С. В. Богданова, С. В. Веселкова, М. В. Скоромникова, С. Н. Денисова, Л. И. Ильенко	75
Clinical efficiency of adapted mixtures with prebiotics based on different protein sources in nutrition of early age healthy children/ O. V. Tarasova, S. V. Bogdanova, S. V. Veselkova, M. V. Skoromnikova, S. N. Denisova, L. I. Ilyenko	75
Оценка эффективности интерферона альфа-2b в комбинации с антиоксидантами в отношении вируса гриппа птиц А (H7N9) in vitro/ П. Г. Дерябин, Г. А. Галегов	80
Effectiveness of interferon alfa-2b in combination with antioxidants against avian influenza A (H7N9) in vitro/ P. G. Daryabin, G. A. Galegov	80
Динамика уровней неоптерина в крови и моче у больных ОРВИ различной этиологии/ М. М. Кутателадзе, К. Р. Дудина, О. О. Знойко, С. А. Шутько, Л. Д. Филина, Н. М. Кравченко, Н. Д. Ющук	84
Dynamics of neopterin level in blod and urine in ARVI patients of different aetiology/ M. M. Kutateladze, K. R. Dudina, O. O. Znoyko, S. A. Shutko, L. D. Filina, N. M. Kravchenko, N. D. Yuschuk	84
Последипломное образование	88
Postgraduate education	88

Редакционный совет / Editorial board

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. 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. Юшук/ 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. Щербаков/ P. L. Scherbakov (Москва)

Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Обсуждены методы помощи при алкоголизме и наркомании

19 января в Первом МГМУ им. Сеченова на заседании регулярно действующего в вузе дискуссионного клуба Versus ведущие медики, аддиктологи, психологи и представители РПЦ обсудили проблему алкоголизма и наркомании, а также новые методы борьбы с этими заболеваниями. Признав существующие меры недостаточными, участники дискуссии выдвинули ряд инициатив, которые в ближайшее время могут лечь в основу создания методических документов.

«Проблема становится особенно актуальной после новогодних праздников, в течение которых в России выпивается 14 млн декалитров спиртного — немыслимое количество», — открыл дискуссию зав. кафедрой истории медицины Первого МГМУ им. Сеченова, профессор Д. Балалыкин. Существующие в России методы помощи больным алкогольной и наркотической зависимостью несовершенны. Стране не хватает реабилитационных центров, помощь в которых была бы комплексной. Проблема зависимости не только медицинская — это проблема социальная и психологическая. У больного изменено «я», считает директор института Наркологического здоровья нации Олег Зыков. Для его восстановления и нужны реабилитационные центры. «Без реабилитации ничего не будет», — утверждает зав. кафедрой психиатрии и наркологии Первого МГМУ им. Сеченова, член-корр. РАМН, профессор Н. Иванец. По его мнению, прозвучавшее недавно из Общественной палаты РФ предложение вернуть вытрезвители рационально, так как они помогают пьяным не погибнуть на улице, однако к лечению не имеют никакого отношения. Кроме того, необходимо заняться подготовкой соответствующих специалистов, которых катастрофически не хватает, отметили эксперты.

Помощью реабилитационным центрам могли бы стать программы, предлагаемые Церковью, считает руководитель центра помощи зависимым от алкоголя и наркотиков «Метаноя» при Даниловом монастыре игумен Иона (Займовский). По его мнению, помощь алко- и наркобольшим — чуть ли не единственный пример удачного сотрудничества и диалога между наукой, Церковью и обществом, где духовная сторона дополняет медицинскую и социально-общественную. «В группах самопомощи по программе «12 шагов» бывают очень хорошие результаты. Зависимые полностью выздоравливают», — сказал игумен Иона. Получить помощь в группах может любой человек, вне зависимости от его религиозных взглядов. Подход к реабилитации комплексный, заключен в том, чтобы не только освободить человека от зависимости, но и возродить его социально, психологически и духовно.

Участники дискуссии обсудили возможность создания и распространения под эгидой Минздрава специальных инструкций, адресованных, в первую очередь, соцработникам, госслужащим, педагогам, религиозным деятелям, членам семей химически зависимых.

Продолжается реализация единственного в России проекта по экспорту отечественных высокотехнологичных препаратов против рака

Российский препарат против рака на основе моноклональных антител впервые экспортирован во Вьетнам. В конце декабря 2015 г. пришла первая поставка. Страна получила высокотехнологичный препарат ритуксимаб для лечения рака крови. Это первый транш в рамках пятилетнего контракта. До этого вьетнамские пациенты могли рассчитывать только на швейцарский препарат, поэтому лечение было доступно не всем.

«Успех российского биоаналога ритуксимаба на международном рынке складывается из нескольких факторов. Препарат получил подтверждение высокого качества на базе масштабных международных клинических исследований, при этом его цена значительно меньше западных лекарств.

Это открыло возможности для обеспечения тяжелобольных пациентов препаратом, который долгое время был недоступен из-за своей высокой стоимости», — рассказывает генеральный директор компании Д. Морозов.

На сегодняшний день российской компанией заключены договоры со множеством партнеров из стран Южной и Юго-Восточной Азии. Это Филиппины, Малайзия, Индонезия, Таиланд и другие. Российские высокотехнологичные препараты для лечения рака, аутоиммунных заболеваний очень востребованы на мировом рынке. Они не уступают западным препаратам по эффективности и безопасности, но стоят значительно меньше.

Об итогах реализации программы «Земский доктор» в 2015 году

Учитывая острую потребность сельского здравоохранения во врачебных кадрах, пристальное внимание «Единой России» в прошедшем году было уделено эффективной реализации программы «Земский доктор», сообщила соруководитель федерального проекта «Качество жизни (Здоровье)» С. Мурзабаева. В рамках партийного проекта совместно с Федеральным фондом ОМС был осуществлен постоянный мониторинг ситуации и проведена целенаправленная работа с субъектами в целях выполнения их обязательств по своевременному и полному софинансированию программы, отметила депутат. Во многом благодаря такой работе объем освоения федеральных средств, выделенных для реализации программы в 2015 г., увеличился до 74,4% против 57% в 2014 г.

Всего из предусмотренных для реализации программы федеральных средств в размере 2521,0 млн рублей в субъекты было направлено 1875,0 млн рублей. Это позволило привлечь дополнительно для оказания медицинской помощи сельским жителям 3750 врачей, что на 429 больше, чем в прошлом году, подчеркнула член комитета Госдумы по охране здоровья. По данным мониторинга наибольшее число сельских медиков, получивших единовременную компенсационную выплату в размере 1 млн рублей, отмечается в Краснодарском крае (436), Московской области (205), Алтайском крае (142), Ростовской области (130), Башкортостане (118). Полностью освоены все запланированные средства в 45 субъектах, при этом в 31 из них были изысканы возможности дополнительного софинансирования программы, что позволило использовать федеральный резерв средств, предусмотренный распоряжением Правительства РФ № 2594-р от 17 декабря 2014 г. К сожалению, дефицит средств регионального бюджета не позволил реализовать программу «Земский доктор» в Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской республиках, Калмыкии, Дагестане.

Парламентарий напомнила, что действие программы продлено и на 2016 г., произведена ее коррекция с учетом применения на практике. Согласно изменениям, внесенным в Федеральный закон № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в РФ», объем софинансирования из бюджета субъектов сокращен с 50% до 40%. Единовременные выплаты смогут получить врачи в возрасте до 50 лет, прибывшие в 2016 г. или переехавшие из другого населенного пункта на работу в сельский населенный пункт, рабочий поселок или поселок городского типа и заключившие договор с уполномоченным органом исполнительной власти субъекта Федерации. 30 декабря 2015 г. подписано распоряжение Правительства РФ № 2768-р, утвердившее распределение межбюджетных трансфертов из бюджета ФОМС территориальным фондам ОМС в размере 3200 млн рублей. Как пояснила депутат, это позволит дополнительно трудоустроить в сельские населенные пункты, рабочие поселки и поселки городского типа свыше 5300 врачей. Программа «Земский доктор» — один из эффективных механизмов улучшения доступности медицинской помощи жителям села. «Единая Россия» будет продолжать осуществлять контроль за ее реализацией в рамках партийного проекта «Качество жизни (Здоровье)» — отметила С. Мурзабаева.

Йогурт: идеальный продукт для снижения чувства голода

Употребление молока, сыра и йогурта приводит к уменьшению количества потребляемых калорий в последующий прием пищи. Йогурт оказывает наиболее заметное влияние на снижение чувства голода.

Группа ученых из Великобритании провела исследование, целью которого было выяснить, как съеденные через два часа после завтрака молочные продукты (молоко средней жирности, натуральный йогурт и сыр чеддер) повлияют на аппетит и количество калорий, «съеденных» в следующий прием пищи — в обед.

В исследовании участвовало сорок мужчин в возрасте от 18 до 50 лет, здоровых, но с избыточным весом. Каждый мужчина принял участие в четырех тестах: первый тест — когда между завтраком и обедом надо было выпить порцию молока средней жирности, второй тест — съесть натуральный йогурт, третий — сыр чеддер и четвертый тест — когда между завтраком и обедом можно было только выпить воды. Порции молочных продуктов были одинаковыми по калорийности (200 ккал), йогурт и сыр чеддер употреблялись с водой, чтобы объем соответствовал объему употребленного молока (410 мл). Участники следовали строгим инструкциям: в течение 24 часов до начала теста нельзя было употреблять алкоголь, а порции принимаемой пищи были для всех одинаковыми. Каждый тест проводился по следующей схеме: в день исследования участники съедали легкий завтрак. Затем, два часа спустя — один из молочных продуктов. На обед — через 3,5 часа после завтрака — могли съесть все, что им хотелось.

Физическая активность участников эксперимента, количество принимаемой ими пищи, настроение и аппетит фиксировались в определенное время с помощью специального опросника. Анализ крови брался дважды при каждом тестировании — натощак и через 80 минут после употребления продукта, также измерялись различные показатели, связанные с ощущением сытости: концентрация аминокислот, содержание в крови сахара и инсулина.

В ходе проведенных исследований ученые получили результаты, которые свидетельствовали, что чувство голода значительно слабее после употребления йогурта: на 8% по сравнению с сыром, на 10% по сравнению с молоком и на 24% по сравнению с водой.

Потребление калорий в последующий прием пищи — в обед (когда можно было есть все, что захочется) на 11% меньше после употребления йогурта, на 9% меньше после употребления сыра и на 12% меньше после употребления молока.

Состоялся I Московский городской съезд педиатров

I Московский городской съезд педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии стал полноценной коммуникационной площадкой для обмена опытом и экспертизой между специалистами разного профиля медицины (педиатрами, детскими эндокринологами, реаниматологами, гинекологами, неонатологами, кардиологами, хирургами, урологами, психологами и т.д.), организаторами здравоохранения и ведущими специалистами детских амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров г. Москвы.

В рамках мероприятия компания «Валента» организовала спонсорский симпозиум «Отечественные инновации в педиатрии. Новое в лечении гриппа и ОРВИ», посвященный итогам эпидемического сезона 2014/2015 гг., результатам госпитального мониторинга гриппа, а также актуальности применения ранней противовирусной терапии у детей. Доклады представили председатель симпозиума Геппе Н.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой детских болезней, директор УДКБ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, и Колобухина Л.В., д.м.н., профессор ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ, руководитель клинического отдела НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского.

По данным ВОЗ в возрастной структуре заболеваемости гриппом и ОРВИ большую часть составляют дети. Ежегодно в мире гриппом бо-

леет каждый 3–5 ребенок. В эпидемический сезон 2014–2015 гг. были вовлечены практически все возрастные группы. Причем дети от 0 до 14 лет составляли около 60%. Число случаев госпитализации с подтвержденной ОРВИ у детей от 0 до 3 лет составило 17%, от 4 до 14 лет — 39,1%.

Для эффективной борьбы с заболеванием алгоритм лечения должен быть представлен стартовой противовирусной терапией в первые 36–48 часов заболевания. Это позволяет уменьшить проявления клинических симптомов и значительно снизить риск развития осложнений и смерти.

Л.В.Колобухина, д.м.н., профессор ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, руководитель клинического отдела НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского: «Госпитальный мониторинг в период эпидемического сезона позволяет получить данные по количественному и качественному распределению циркулирующих вирусов гриппа А и В у пациентов с ОРВИ, включая тяжелые формы. Вопрос применения ранней противовирусной терапии у детей является чрезвычайно актуальным. Незрелость иммунитета и ряд других факторов определяют частоту и тяжесть ОРВИ у детей. Лечение следует назначать в первые 24–48 часов заболевания, не дожидаясь результатов лабораторной диагностики. Эффективность противовирусной терапии оценивают в первые 48 часов лечения; при отсутствии положительной динамики следует провести ревизию диагноза с целью выявления осложненного течения заболевания. Анализ течения и исходов тяжелых форм гриппа в период с 2009 по 2015 гг. показал, что во всех случаях заболевания отсутствовала своевременная противовирусная терапия либо применялись лекарственные средства с низкой эффективностью».

Соцсети помогут ученым изучить человеческое поведение

Российские исследователи намерены изучить поведение современных россиян через социальные сети. Для этой цели было разработано особое игровое приложение, с помощью которого специалисты смогут получить все интересные их данные.

Насколько цель оправдывает средства, решила разобраться российский психолог, ведущий специалист Центра образовательной кинесиологии Л.Сулейманова: «Исследования влияния соцсетей на поведение и самочувствие людей, к которым присоединились ученые и нашей страны, своевременны и полезны, потому что дают возможность прогнозировать вектор интеллектуального и личностного развития человека будущего».

Сами по себе соцсети не плохи и не хороши, это новый инструмент, результаты применения которого зависят от понимания его назначения и умения им пользоваться. Показанием к ограничению использования соцсетей является возраст пользователей (детская психика особенно чувствительна к эмоционально насыщенным материалам) и количество часов, проведенных в сети (чрезмерное «зависание» в сети вызывает зависимость и, как следствие, отрывает пользователей от реальной жизни).

Ограничение пребывания в соцсетях увеличивает удовлетворенность собственной жизнью именно потому, что фокус внимания смещается с информации о жизни и достижениях других на свою собственную жизнь, которая вне сопоставлений начинает играть новыми красками. И, конечно же, убирается поток негативной информации, которая, как известно, особенно притягивает к себе человеческое внимание, нанося мощные удары по эмоциональной сфере за счет своего невероятного объема.

При этом существуют исследования, доказавшие, что умеренное использование соцсетей, наоборот, повышает самооценку, снимает стресс и повышает продуктивность, что, соответственно, может повышать удовлетворенность жизнью. Таким образом, проводимые исследования стоит рассматривать с точки зрения углубления знаний о назначении и способах применения такого инструмента XXI века, каким являются социальные сети», — заключила Л.Сулейманова.

Результаты научной работы будут представлены общественности вскоре после завершения уникального эксперимента.

Взаимосвязи дисбиоза пищеварительного тракта (пародонтит, энтероколит), атерогенной дислипидемии и нарушений углеводного обмена на ранних этапах метаболического синдрома

А. М. Шилов¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. Б. Петрухина, кандидат медицинских наук

А. А. Марьяновский, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. В статье представлен ретроспективный анализ 1000 медицинских документов пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) различной степени тяжести. Ретроспективный анализ показал прямую взаимосвязь тяжести ХГП и частоты сочетания соматических заболеваний. Также представлен сравнительный корреляционный анализ взаимосвязей тяжести ХГП с индексом массы тела пациентов.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, атерогенная дислипидемия, метаболический синдром.

Abstract. We carried out a retrospective analysis of 1000 medical documents of patients suffering from periodontal disease of varying severity in combination with various diseases of internal organs (somatic diseases). Detected a directly proportional tendency of increase to the severity of lesions of periodontal tissues depending on the BMI.

Keywords: chronic generalized periodontitis, atherogenesis, metabolic syndrome.

Современные достижения в области экспериментальной и клинической медицины на клеточно-молекулярном уровне позволили специалистам-медикам критически переосмыслить ранее считавшиеся основополагающими позиции в вопросах патофизиологии развития различных заболеваний внутренних органов и их взаимосвязи (полиморбидность).

Актуальность

Метаболический синдром (МС) — клиническая модель полиморбидности МС, «визитная карточка» которого абдоминально-висцеральный тип ожирения с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², по определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) — «неинфекционная пандемия XXI века», которая по прогнозу интенсивности распространения к 2025 году «охватит 300 000 000 человек от всего населения

земного шара», что определяет актуальность изучения этой коморбидной патологии.

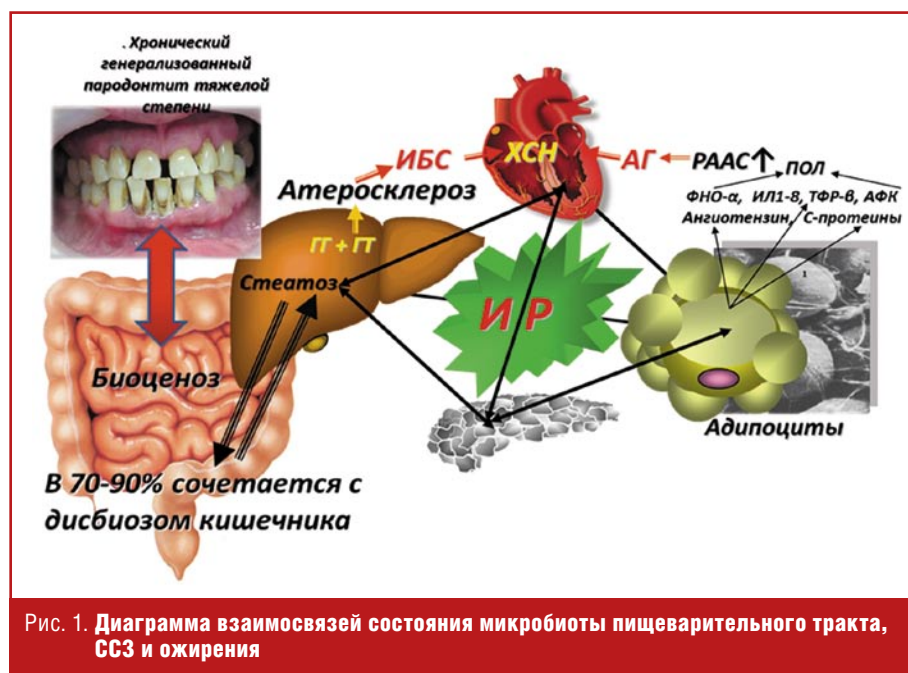
МС — комплекс метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ключевым связующим звеном которых является инсулинорезистентность (ИР). ИР — нарушение чувствительности инсулиновых рецепторов инсулинозависимых тканей: мышечная, жировая, печеночная. Абдоминально-висцеральный тип ожирения — МС с ИМТ ≥ 30 кг/м² в 80–100% случаев сочетается с заболеваниями печени (стеатоз → стеатогепатит → НЖБП), с атерогенной дислипидемией (повышение триглицеридов — ТГ, липопротеидов низкой плотности — ЛПНП, снижение липопротеидов высокой плотности — ЛПВП), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), развитием компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и СД 2-го типа, которые являются факторами риска формирования артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в сердечно-сосудистом континууме (ССК). Одновременно по дан-

ным различных авторов, МС в 70–90% наблюдений сочетается с нарушениями состава аутохтонной (резидентной) микробной флоры (дисбиоз) пищеварительного тракта [1, 2, 6, 7, 12, 20].

Вторая составляющая актуальности обсуждаемой проблемы — неуклонный рост частоты воспалительных заболеваний полости рта (пародонтит) с тенденцией к омоложению и их эпидемиологические взаимосвязи с ССЗ, основой которых являются нарушения углеводного и липидного метаболизма (рис. 1). Пародонтит — воспаление зубодесневое сочленения с деструкцией костного вещества альвеолярного отростка. Сегодня постулировано, что в развитие пародонтита определенным вклад вносят наследственный фактор и влияние окружающей среды, но именно микробиота пародонта рассматривается большинством исследователей в качестве основного субстрата, непосредственно запускающего начало заболевания.

Пищеварительный тракт — внутренняя экосистема человека, входными воротами которой является полость рта. В течение последних 25 лет, включающих конец XX и начало XXI веков,

¹ Контактная информация:
alexmsilov@mail.ru



исследователи клиницисты рассматривают воспалительные заболевания различных отделов пищеварительного тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) в качестве факторов риска формирования атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений — ИБС: острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ); мозговые инсульты [1, 7, 11, 14, 17, 19, 21].

В свою очередь, по данным эпидемиологических исследований распространенность воспалительных заболеваний полости рта, в частности тканей пародонта, у взрослого населения РФ составляет 81–100% [2, 5, 8, 12]. Патология пародонта редко бывает изолированной

и не связанной с другими соматическими заболеваниями, что также соответствует понятию полиморбидности. В настоящее время на одного пациента моложе 20 лет, страдающего хроническим пародонтитом, приходится 2,8, в возрасте 21–40 лет — 2,9, в возрасте 41–60 лет 4,5 одновременно протекающих заболеваний [5, 8, 12].

Как показывает современный клинический опыт, наличие сопутствующих заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (гингивит, пародонтит, дисбиоз желудочно-кишечного тракта) способствуют их хронизации, устойчивости к лечению и усугублению течения ССЗ. Воспалительные заболевания пищеварительного тракта, в основе

которых лежат нарушения микробного статуса (микробиоза) начиная с полости рта и заканчивая нижними отделами кишечного тракта, сопровождаются интенсификацией системного и регионального перекисного воспаления («оксидативный стресс»), истощением антиоксидантной системы, нарушением общего и местного иммунитета [1, 3, 4, 17].

В свою очередь, облигатная взаимосвязь атерогенной дислипидемии, нарушений углеводного обмена у пациентов с абдоминально-висцеральным типом ожирения, сочетающегося с дисбиозом пищеварительного тракта, обусловлена последовательным развитием стеатоза, стеатогепатита, НЖБП вследствие повышенной секреции провоспалительных цитокинов (ФНО-α, С-пептидов, ИЛ 1–9) адипоцитами и патогенной флорой кишечника [3, 4, 9, 10, 12, 13, 15, 17, 19].

Материалы и методы исследования

На первом этапе изучения обсуждаемой проблемы, для объективизации роли воспаления тканей пародонта и дисбиоза желудочно-кишечного тракта как факторов риска сердечно-сосудистых катастроф, нами был проведен ретроспективный анализ 1000 медицинских документов пациентов с различной соматической патологией. Статистический анализ и обработку результатов исследования осуществляли по формулам математической статистики с помощью пакета программ Statistica for Windows (версия 6.0), где достоверность различий показателей определяли по t-критерию Стьюдента (табл. 1).

Количественное распределение пациентов, сопутствующей соматической патологии, степени тяжести пародонтита в целом в группе и по подгруппам в зависимости от ИМТ

Таблица 1

Параметр	Группа в целом (n = 1000)	ИМТ < 25 кг/м ² (n = 428)	ИМТ ≥ 25 кг/м ² (n = 572)
Возраст (лет)	48,7 ± 7,3	47,1 ± 5,6	49,9 ± 6,2
Пол: м/ж	512 (51,2%)/488 (48,8%)	239 (55,8%)/189 (44,2%)*	273 (47,7%)/299 (52,3%)*
Сопутствующие заболевания			
Заболевания ЖКТ	783 (78,3%)	219 (51,2%)*	564 (98,6%)*
Заболевания ССС	721 (72,1%)	225 (52,6%)*	496 (86,7%)*
СД 2-го типа	213 (21,3%)	69 (16,1%)*	144 (31,4%)*
Хроническая обструктивная болезнь легких	325 (32,5%)	106 (24,8%)*	219 (38,3%)*
Бронхиальная астма	97 (9,7%)	39 (9,1%)*	58 (13,1%)*
Пародонтит (степень тяжести)			
Легкая степень	334 (33,4%)	229 (53,5%)*	105 (18,4%)*
Средняя степень	316 (32%)	138 (32,2%)*	178 (31,1%)*
Тяжелая степень	197 (19,7%)	35 (8,2%)*	162 (28,3%)*
Агрессивный	153 (15,3%)	26 (6,1%)*	127 (22,2%)*

Примечание. * $p > 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Как видно из табл. 1, при межгрупповой демографической идентичности ($p > 0,05$) у пациентов с пародонтитом с ИМТ ≥ 25 кг/м² патология со стороны ЖКТ встречалась практически в два раза чаще, чем у пациентов с ИМТ < 25 кг/м²: в 98,6% и 51,2% случаев наблюдения соответственно. Подобная статистически достоверная разница по распределению соматической патологии косвенно свидетельствует о доминирующей роли избыточной массы тела как фактора риска в формировании полиморбидности, в частности, у пациентов с пародонтитом. Одновременно в подгруппе пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² в 28,3% случаев пародонтит имел тяжелую степень, а в 22,2% носил агрессивный характер, в то время как в подгруппе с ИМТ < 25 кг/м² аналогичные показатели были существенно статистически достоверно меньше: 8,2% и 6,1% соответственно ($p < 0,001$), что указывает на участие ИМТ в формировании тяжести дисбиотических расстройств пищеварительного тракта, в частности полости рта.

На втором этапе нашего исследования, для идентификации микробиоты ЖКТ, видов микробных патогенов и их роли в развитии пародонтита, патогенезе метаболических нарушений нами было отобрано 50 пациентов: 20 человек с здоровым пародонтом, 20 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и 10 пациентов с агрессивной формой пародонтита, которым проводился анализ представленности видов и родов бактерий в микробиоте пародонта и кишечника с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени совместно с методом NGS-секвенирования банков суммарной ДНК с праймерами на область V6 16 Sp ДНК. Статистическую обработку результатов генотипирования микробиоты пищеварительного тракта в представленности каждого рода бактерий проводили с помощью пакетов Statistica — интернет-ресурсов: сервер NCBI (National Center for Biotechnology Information), при этом для сравнения различий в выборках использовалось соотношение критерия Фишера и t-критерия Стьюдента.

Важным выводом этого этапа исследования оказалось, что гиперколонизация кишечника *Akkermansiamuciniphila* ($t = 133,7$ при $p = 10^{-6}$) является маркером устойчивости пациентов к развитию пародонтита. Этот результат коррелирует с сообщениями о положительном влиянии гиперколонизации этим видом на прогноз развития ожирения, диабета, атопического дерматита и постанти-

Таблица 2
Распределение пациентов по полу и возрасту, соматической патологии в целом, в контрольной и группе исследования

	Группа в целом (n = 93)	Контрольная группа ИМТ < 25 кг/м ² (n = 20)	Исследуемая группа ИМТ ≥ 25 кг/м ² (n = 73)
Возраст (лет)	43,55 $\pm$ 4,7	44,5 $\pm$ 3,5	43,3 $\pm$ 4,7
Пол: м/ж	50 (53,8%) 43 (46,2%)	11 (55%)* 9 (45%)*	39 (53,4%)* 34 (46,6%)*
Сопутствующие заболевания			
Заболевания ЖКТ	81 (87,2%)	13 (65%)*	68 (93,2%)*
Заболевания ССС	70 (75,3%)	9 (45%)*	61 (83,6%)*
СД 2-го типа	16 (17,2%)	2 (10%)*	14 (19,2%)*
ХОБЛ	7 (7,5%)	2 (10%)*	9 (12,3%)*
Пародонтит (степень тяжести)			
Легкая степень	31 (33,4%)	9 (53,5%)*	22 (18,4%)*
Средняя степень	20 (19,7%)	4 (8,2%)*	16 (28,3%)*
Тяжелая степень	30 (32%)	6 (32,2%)*	24 (31,1%)*
Агрессивный	12 (15,3%)	1 (6,1%)*	11 (22,2%)*
Примечание. * $p > 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.			

биотической диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* [16, 18]. Также установлено, что гиперколонизация кишечника пародонтопатогенами *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola* указывает на наличие доклинической формы и риска развития пародонтита. При анализе пародонтопротекторов, населяющих сам пародонт, выявлен ряд таксономических родственников патогенов по Сокранскому: *Aggregatibacter segnis* и *Aggregatibacter phrophilus* (родственники *Aggregatibacter comitans*), *Treponema vancouverii* (родственник *Treponema denticola*), *Prevotella baroniae*, *Prevotella salivae* и *Prevotella* spp. (родственники *Prevotella intermedia*), а также *Campylobacter concisus* (родственник *Campylobacter jejuni*, возбудителя энтероколитов).

Анализ последовательностей позволил идентифицировать в образцах обоих типов по 260–268 родов и 497–500 видов бактерий. Сопоставление этих списков позволило установить совпадение 242 родов из 260 (93%), т. е. микробиоты пародонта и кишечника у пациентов с агрессивным пародонтитом во многом сходны между собой. В то же время анализ с помощью NGS-секвенирования полученных библиотек 16Sp ДНК от пациентов с здоровым пародонтом показал существенно большие различия: из 500 видов совпадают только 272 (54,4%) (рис. 2).

Таким образом, выявлена выраженность изменений биоценозов различных отделов ЖКТ в сторону патогенности в зависимости от тяжести пародонтита, формирующаяся через реверсивные механизмы (транзиторно-регрессивные), особенно это ярко выражено у пациентов

с агрессивным пародонтитом с совпадением состава микробиоты в полости рта и кишечнике до 93%.

На третьем этапе нашего исследования для объективизации роли пародонтита как фактора риска в ССК было отобрано 93 пациента для обследования и лечения: 20 пациентов с пародонтитом различной степени тяжести с ИМТ < 25 кг/м² (контрольная группа) и 73 пациента с ИМТ ≥ 25 кг/м² (исследуемая группа). В группе исследования было 39 мужчин и 34 женщины в возрасте от 30 до 55 лет, средний возраст составил 43,3 $\pm$ 4,7 года; в группе контроля — 11 мужчин и 9 женщин в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст по группе 44,5 $\pm$ 3,5 года).

Всем пациентам (93 человека) в динамике (до и после лечения — 12 недель) помимо исследования гликемического, липидного спектров крови, состояния системного воспаления (С-реактивный протеин), активности оксидативного статуса (малатдеальдегит — МДА) одновременно проводилась оценка микробиоты полости рта (биоптаты) и кишечника (кал) с помощью ПЦР в реальном времени.

В стандартную программу лечения пародонтита и ССЗ (β -блокаторы, иАПФ, фенофибраты) у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² для компенсации дисбиоза, восстановления антиоксидантной системы и купирования оксидативного стресса (системное воспаление) были добавлены пробиотики — Пробиофлор — 10 капель 3 раза в день, Симбиолакт Комп. — 1 пакетик/сутки и Убихинон композитум (2 мл/в/м — 2 раза в неделю).

Для объективной оценки клинического состояния пародонта использовались гигиенические индексы: индекс Green–Vermillion (1964), индекс SilnessLoe (1962); индекс кровоточивости Muhlemann в модификации Cowell (1975); регистрировалась степень подвижности по Miller в модификации Flezar и глубина пародонтальных карманов [5].

Микробные статусы полости рта и нижних отделов толстого кишечника оценивали с помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени.

Клинико-морфологические результаты исследования

В табл. 2 представлены результаты демографического, клинического и морфологического исследования среди отобранных для комплексного лечения 93 пациентов с различной формой пародонтита. Статистический анализ и обработку результатов клинико-морфологических исследований осуществляли также с помощью математической статистики пакета программ Statistica for Windows (версия 6.0), где достоверность различий распределения показателей оценивали по t-критерию Стьюдента, при этом статистически значимыми считались отличия при уровнях значимости 95% ($p < 0,05$) и 99% ($p < 0,01$), 99,9% ($p < 0,001$).

Как видно из табл. 2, при демографической идентичности (разница по полу и возрасту статистически не достоверна — $p > 0,05$) имеется статистически достоверная разница по распределению соматической патологии, тяжести пародонтита в контрольной (ИМТ < 25 кг/м²) и исследуемой (ИМТ ≥ 25 кг/м²) группах.

В исследуемой группе (ИМТ ≥ 25 кг/м²) пародонтит в 93,2% случаев сочетался с заболеваниями ЖКТ, в 83,6% наблюдений — с заболеваниями ССС, в то время как в контрольной группе (ИМТ < 25 кг/м²) аналогичные показатели были значительно ниже и составили 65%, 45% соответственно (разница

статистически достоверна по третьему порогу вероятности безошибочности прогноза — $p < 0,001$).

Выраженный процент сочетания патологии полости рта и ЖКТ (в целом по группе — 87,2%) косвенно свидетельствует о тесной взаимосвязи состояния микробиоты полости рта с микробиотой нижних отделов пищеварительного тракта, что объективно подтверждается высоким коэффициентом корреляции между массами микробиоты кишечника и полости рта: $r_{\text{КОЕк-КОЕр}} = 0,82$ (при $p < 0,001$), полученном при многофакторном математическом анализе. В исследуемой группе (ИМТ ≥ 25 кг/м²) тяжелая степень и агрессивный характер хронического генерализованного пародонтита (ХГП) имели место в 28,3% и 22,2% случаев, аналогичные показатели в контрольной группе (ИМТ < 25 кг/м²) были статистически достоверно ниже ($p < 0,001$) — 8,2% и 6,1% соответственно, что также косвенно указывает на опосредующую роль ИМТ в формировании тяжести воспаления тканей пародонта.

Для объективизации тяжести воспаления тканей пародонта нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи индекса кровоточивости Muhlemann (1971) со степенью тяжести пародонтита. Этот индекс имеет диагностическую ценность не только для выявления начальных стадий поражения тканей пародонта, но и для определения выраженности клинической картины, поскольку отражает интенсивность и глубину воспаления тканей пародонта: было выявлено, что степень кровоточивости десен находится в тесной статистически достоверной корреляционной связи ($r_{\text{ИК-СтХГП}} = 0,89$, $p < 0,001$) и зависит от тяжести заболевания пародонта. Средние значения индекса кровоточивости в зависимости от тяжести пародонтита в целом по группе исследования (ИМТ ≥ 25 кг/м²) составили: для ХГП легкой степени — $1,75 \pm 0,09$, для ХГП средней степени — $2,4 \pm 0,15$, для ХГП тяжелой степени — $2,75 \pm 0,15$ балла.

В свою очередь, выраженность воспаления тканей пародонта находится в прямой корреляционной зависимости от уровня ИМТ, что документируется высоким коэффициентом корреляции: $r_{\text{ИМТ-ИК}} = 0,79$ ($p < 0,001$). Распределение степени тяжести пародонтита в зависимости от массы тела в исследуемой группе представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, выраженность воспалительных изменений тканей пародонта находится в прямо пропорциональной зависимости от ИМТ и документально подтверждается наличием статистически достоверным по третьему порогу вероятности безошибочности прогноза коэффициентом корреляции — $r_{\text{ИМТ-ИК}} = 0,79$ ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о реверсивной взаимосвязи состояния микробного статуса полости рта и кишечника, количественный состав которых определяет тяжесть воспалительных повреждений тканей пародонта. В свою очередь, степень тяжести пародонтита находится в тесной корреляционной связи с ИМТ, являющимся фактором риска ССК, что позволяет предположить о непосредственном соучастии воспалительного статуса полости рта в патогенезе ССЗ.

Результаты исследования биохимического, провоспалительного и бактериального статусов до и после лечения

Результаты исследования до и после лечения представлены в табл. 4. Конечные данные обследования четырех пациентов из группы исследования были исключены в связи с несоблюдением режима лечения.

Как видно из табл. 4, до лечения имелись статистически достоверные специфические межгрупповые различия в параметрах углеводного, липидного обменов, биоценозе (видовая и бактериальная масса) полости рта и нижних отделов кишечника. В исследуемой

Таблица 3

Распределение степени тяжести воспаления тканей пародонта в зависимости от ИМТ в исследуемой группе

	ИМТ 25–29 кг/м ² (n = 34)	ИМТ 30–34 кг/м ² (n = 21)	ИМТ 35–39 кг/м ² (n = 10)	ИМТ ≥ 40 кг/м ² (n = 8)	Коэффициент корреляции
Легкая степень	12 (35,3%)	5 (23,8%)	0	0	$r_{\text{ИМТ-ИК}} = 0,79$ ($p < 0,001$)
Средняя степень	11 (32,3%)	7 (33,3%)*	5 (50%)*	0	
Тяжелая степень	10 (29,4%)	8 (38,1%)*	4 (40%)*	6 (75%)*	
Агрессивный	1 (2,4%)	1 (4,8%)*	1 (10%)*	2 (25%)*	

Примечание. * $p > 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

группе (ИМТ ≥ 25 кг/м²) относительно низкий уровень тощачовой гликемии — $5,2 \pm 0,1$ ммоль/л на фоне ИР (НОМА IR в группе исследования превышал аналогичный показатель в группе контроля — ИМТ < 25 кг/м² в 5,8 раза, $p < 0,001$), поддерживался за счет компенсаторной гиперинсулинемии: тощачовый ИРИ в группе исследования превышал аналогичный показатель в группе контроля в 5,2 раза, $p < 0,001$. Интегральный показатель липидного спектра крови — ИА (индекс атерогенности) в группе пациентов с признаками МС (ИА = $3,55 \pm 0,3$) превышал аналогичный показатель в группе контроля (ИА = $2,1 \pm 0,15$) в 1,7 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует о более выраженных нарушениях холестерина обмена в сторону атерогенности плазмы крови у больных с ИМТ ≥ 25 кг/м². В свою очередь, выраженность изменений со стороны углеводно-липидного обмена, статуса системного воспаления (С-реактивный пептид) и активности оксидативного стресса (МДА) находятся в прямой зависимости от уровня ИМТ и выраженности (агрессивная форма) воспалительных изменений пародонта, что документируется высокими коэффициентами корреляции: $r_{\text{ИМТ-ИК}} = 0,79$ ($p < 0,001$), $r_{\text{ИМТ-МДА}} = 0,87$ ($p < 0,001$), $r_{\text{ИК-ИА}} = 0,72$ ($p < 0,001$).

По данным исследования видовой и бактериальной массы до лечения выявлены статистически достоверные межгрупповые различия в биоценозах полости рта и нижних отделов кишечника. Бактериальная флора пищеварительного тракта пациентов группы исследования (ИМТ ≥ 25 кг/м²) суммарно составила по бактериальной массе в полости рта — КОЕ $10^{8,4}$, в прямой кишке — $10^{17,4}$, статистически достоверно ($p < 0,01$) отличаясь от контрольной группы (ИМТ < 25 кг/м²) — в полости рта КОЕ $10^{4,5}$, в прямой кишке — 10.

Одновременно состояние и качественный состав микробиоты полости рта в исследуемой группе находились в прямой корреляционной зависимости от выраженности воспалительных изменений пародонта ($r_{\text{ИК-КОЕ}} = 0,86$ при $p < 0,001$) с появлением уреазопродуцирующих бактерий (*Klebsiella* spp.) и грибов (*Candida* spp.) до 2×10^2 , локализация которых характерна для нижних отделов кишечника. Среди изучаемых микроорганизмов лидером роста по мере развития тяжести пародонтита являлись *Paraphomonas gingivalis*, количество которых при ХГП достигало 4×10^6 КОЕ.

Состояние углеводно-липидного обмена, провоспалительного, оксидативного и бактериального статусов до и после лечения (12 недель)

Таблица 4

	Группа контроля (n = 20)	Исследуемая группа до лечения (n = 73)	Исследуемая группа после лечения (n = 69)
Мужчины	8 (40%)	31 (42,5%)	29 (42%)
Женщины	12 (60%)	42 (57,5%)	40 (58%)
Средний возраст (лет)	$44,5 \pm 3,5$	$43,3 \pm 4,7$	$43,2 \pm 4,5$
ИМТ, кг/м ²	$20,1 \pm 0,5$	$32,7 \pm 0,8^{***}$	$29,9 \pm 0,5^{***}$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$135,5 \pm 5,2$	$155,3 \pm 7,2^{**}$	$137,7 \pm 5,8^{**}$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$84,2 \pm 3,5$	$92,1 \pm 4,3^{**}$	$80,7 \pm 3,8^{**}$
Тощачовая гликемия, ммоль/л	$4,7 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,1^*$	$4,85 \pm 0,08^*$
Тощачовый ИРИ, мкМЕ/мл	$2,5 \pm 0,4$	$13,1 \pm 1,1^{***}$	$11,4 \pm 1,1^*$
НОМА IR	$0,52 \pm 0,12$	$3,0 \pm 0,2^{***}$	$2,5 \pm 0,1^{***}$
HbA _{1c} , %	$5,1 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,3^{**}$	$5,95 \pm 0,2^{**}$
ОХС, ммоль/л	$4,55 \pm 0,18$	$6,64 \pm 0,18^*$	$5,42 \pm 0,22^*$
ТГ, ммоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2^{**}$	$1,3 \pm 0,21^{**}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,7 \pm 0,15$	$3,9 \pm 0,15^{**}$	$3,3 \pm 0,15^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,11$	$1,1 \pm 0,1^*$	$1,2 \pm 0,09$
ИА	$2,1 \pm 0,15$	$3,55 \pm 0,3^{**}$	$2,67 \pm 0,12^{**}$
С-пептид, нг/мл	$1,8 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,3^{**}$	$2,8 \pm 0,1^*$
МДА, мкмоль/л	$4,71 \pm 0,31$	$6,41 \pm 0,74^{**}$	$3,7 \pm 0,4^{***}$
Полость рта (бак. масса)	104,5	108,4 ^{**}	105,4 [*]
Толстый отдел кишечника	1014,9	1017,4 ^{**}	1015,1 [*]

Примечание. По отношению к группе контроля: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (ИРИ — иммунореактивный инсулин, НОМА IR — коэффициент инсулинорезистентности, МДА — показатель активности оксидативного стресса, С-пептид — показатель уровня системного воспаления).

После проведенного лечения отмечена положительная динамика в количественных показателях бактериальной массы пищеварительного тракта: в полости рта бактериальная биомасса в исследуемой группе (ИМТ ≥ 25 кг/м²) статистически достоверно снизилась от $10^{8,4}$ КОЕ/мл до $10^{4,5}$ КОЕ/мл ($p < 0,01$), в нижних отделах кишечника — от $10^{17,4}$ КОЕ/мл до $10^{15,1}$ КОЕ/мл ($p < 0,001$).

На фоне нормализации биоценоза пищеварительного тракта в исследуемой группе (ИМТ ≥ 25 кг/м²) отмечено уменьшение провоспалительного статуса и оксидативного стресса: уровни С-реактивного пептида и МДА уменьшились соответственно на 24,3% и на 42,2% ($p < 0,001$).

На фоне нормализации провоспалительного статуса произошло восстановление чувствительности инсулиновых рецепторов — НОМА IR статистически достоверно снизился на 33,4% ($p < 0,01$) с нормализацией углеводного и липидного спектров крови: HbA_{1c}% — интегральный показатель эффективности нормализации гликемии уменьшился на 9,85%, ИА — интегральный показатель атерогенности плазмы снизился на 24,8% ($p < 0,01$).

Суммарно динамика клинического, биохимического и провоспалительного

статусов до и после лечения представлена на рис. 2.

Таким образом, после проведенного лечения, с добавлением симбиотиков и антиоксидантов (12 недель — контрольная точка), у пациентов с МС на фоне статистически достоверного снижения ИМТ с $32,7 \pm 0,8$ до $29,9 \pm 0,6$ кг/м² отмечены статистически достоверные изменения со стороны показателей системного воспаления и оксидативного стресса, что документируется снижением концентрации С-протеина с $3,7 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,1$ нг/мл, уменьшением МДА с $6,41 \pm 0,74$ до $3,7 \pm 0,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Положительная динамика: со стороны системного воспаления (снижение концентрации С-протеина на 18,7%), активности оксидативного статуса (уменьшение МДА на 42,3%), сопровождалась статистически достоверной положительной динамикой показателей углеводно-липидного обмена (НОМА IR, HbA_{1c}%, ИА). В группе пациентов с МС НОМА IR (показатель ИР) снизился от $3,0 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,1$ с одновременным уменьшением концентрации тощачового ИРИ от $13,1 \pm 1,1$ до $11,4 \pm 0,9$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$), что свидетельствует о восста-



новлении чувствительности инсулиновых рецепторов. На фоне гиполипидемической терапии (Трайкор 145) добавление симбиотиков и антиоксидантов способствовало более выраженной антиатерогенной нормализации липидного спектра крови: ОХС, ТГ, ЛПНП снизились соответственно на 18,4%, 35%, 13,2% с одновременным ростом концентрации ЛПВП на 9,1% (разница статистически достоверна, $p < 0,05-0,01$). Подобная положительная динамика со стороны липидного спектра крови суммарно способствовала уменьшению ИА на 24,8% ($p < 0,05$).

В целом по группе больных с МС снижение ИМТ на 8,6%, НОМА IR (показатель IR) — на 18%, компенсаторной гиперинсулинемии (тощаковый ИРИ) — на 13% суммарно через уменьшение активности СНС способствовало восстановлению артериального давления до целевого уровня: до лечения — САД/ДАД = 155,3 ± 7,2/92,1 ± 4,3 мм рт. ст., после лечения — 137 ± 6,8/80,7 ± 3,2 мм рт. ст. (разница статистически достоверна, $p < 0,001$).

Закключение

Таким образом, наличие высокодостоверных корреляционных коэффициентов взаимосвязей между ИМТ, выраженностью дисбиотических изменений со стороны пищеварительного тракта, тяжестью воспаления тканей пародонта и выраженностью нарушений углеводно-липидного метаболизма свидетельствуют о статусе пародонтита как независимого фактора риска для сердечно-сосудистых заболеваний в ССК.

Состояние углеводно-липидного обмена при МС на ранних этапах его развития следует рассматривать как следствие общебиологической реакции на хроническое воспалительное состояние, индуцированное и поддерживаемое нарушениями биоценоза пищеварительного тракта.

С учетом вышеизложенного, влияния дисбиоза на прогностическое течение МС нам представляется целесообразным включение пробиотиков (Симбиолакт Комп.) в комплексное лечение МС, а в качестве антиоксиданта (в условиях поликлиники) — использовать Убихинон композитум или Коэнзим композитум. ■

Литература

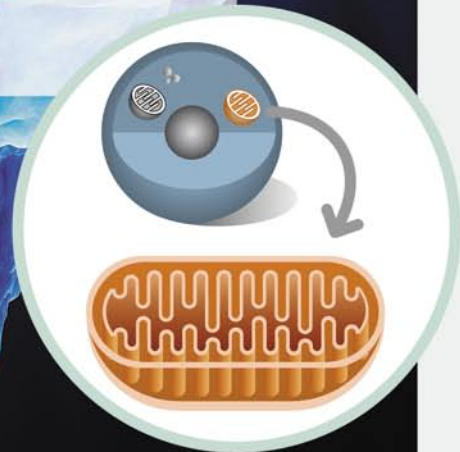
1. Аникина Е. В. Роль дисбиоза кишечника в прогрессировании цирроза печени и развитии нарушений внутрисердечной гемодинамики. Автореферат дисс. на соискание кан. мед. наук. М., 2015.
2. Бажанова О. Е., Камилов Х. П., Зойилов Т. Э. Оптимизация комплексного лечения генерализованного пародонтита. Материалы к IV международной конференции по клинической фармакологии и фармакотерапии: актуальные вопросы. 2014. С. 29–30.
3. Голофеевский В. Н. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом // Врач. 2013. 7, 8–11.
4. Звенигородская Л. А., Черкашева Е. А., Нилова Т. В. Некоторые особенности лечения атерогенной дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Consilium Medicum. 2011. Т. 13, № 5, 110–116.
5. Зорина О. А., Петрухина Н. Б., Борискина О. А., Беркутова И. С. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта. 2012. 3–26.

6. Микробиология и иммунология для стоматологов / Под ред. Р. Дж. Ламонта, М. С. Лантц, Р. А. Берне, Д. Дж. Лебланка. Пер. с англ. под ред. В. К. Леонтьева. М.: Практическая медицина, 2010. 504 с.
7. Папанану П. Н. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества // Лечащий Врач. 2013. № 7, 44–48.
8. Суворов К. В. Пародонтит и биоценоз пищеварительного тракта: этиопатогенетические взаимосвязи и клиническое значение. Автореф. дисс. к.м.н. Тверь, 2013. 3–23.
9. Ткаченко Е. И., Суворова А. Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб: СпецЛит, 2006. 3–56.
10. Чихачева Е. В., Тетерина Л. П. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // Врач. 2013. 7, 34–39.
11. Шилов А. М., Зорина О. А., Петрухина Н. Б. Дисбиоз кишечника, пародонтит и метаболически ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания // Фарматека. 2013. № 14, 85–91.
12. Шилов А. М., Марьяновский А. А., Петрухина Н. Б., Зорина О. А. Эпидемиологические взаимосвязи пародонтита, дисбиоза кишечника, атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме // Лечебное дело. 2014. 3, 56–60.
13. Conrades V. M., Jorens P. G., De Clerck L. S. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study // Europ. J. Heart Fail. 2004. 6, 483–481.
14. Corraini P., Baelum V., Pannuti C. M., Romito G. A., Aquino D. R., Cortelli S. C., Cortelli J. R., Pistiglioni F. E. Subgingival microbial profiles as diagnostic markers of destructive periodontal diseases: A clinical epidemiology study // Acta Odontol Scand. 2013. 71 (2): 289–299.
15. D'Aiuto F., Orlandi M., Gunsolley J. C. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes // J. Clin. Periodontol. 2013. (40 Suppl) 14: 85–105.
16. Everard A. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // Proc Natl AcadSci USA. 2013. 110 (22). 9066–9071.
17. Gane E. J., Stedman C. A., Hyland R. H. et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis // N Engl J Med. 2013. 368 (1): 34–44.
18. Lockhart P. B., Bolger A. F., Papapanou P. N. and al. Periodontal disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement from American Heart Association // Circulation. 2012. 125 (20), 2520–2544.
19. O'Beilly P. G., Claffey N. M. A History of oral sepsis as cause of disease // Periodontol. 2000. 23, 13–18.
20. Thiha K., Takeuchi Y., Umeda M. et al. Identification of periodontopathic bacteria in gingival tissue of Japanese periodontitis patients // Oral Microbiol Immunol. 2007. 22: 3, 201–207.
21. Tonetti M. S., Van Dyke T. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. Consensus report of working group 1 of the Joint European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases // J. Clin. Periodontol. 2013. 40 (4 Suppl): 24–29.

Эффективный биокатализатор при хронических заболеваниях



Для оптимизации
внутриклеточных
процессов



Дозировка:
по 1 ампуле
внутримышечно
1-3 раза в неделю.

Доказанная эффективность.
Сделано в Германии.

-Heel
www.heel.com

Распространенность артериальной гипертензии и факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани

М. И. Шупина*,¹, кандидат медицинских наук
Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор
Е. Н. Логинова*, кандидат медицинских наук
Г. Ю. Дорохов**

* ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

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

Резюме. Показаны значительная распространенность и негативная динамика артериальной гипертензии и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции учащейся молодежи в условиях крупного промышленного центра, обоснованы необходимость мониторинга и возможности проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисплазия соединительной ткани, факторы риска, молодой возраст, мониторинг, профилактика.

Abstract. Considerable prevalence and negative progression of arterial hypertension and other cardiovascular diseases risk factors in a population of young adults with the connective tissue dysplasia in a large industrial center were shown. The need of implementing monitoring, and opportunities for prevention activities were justified.

Keywords: hypertension, connective tissue dysplasia, risk factors, young age, monitoring, prevention.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте — ключевой фактор в сохранении здоровья взрослых и увеличения продолжительности их жизни. Необходимость коррекции факторов риска, неблагоприятно влияющих на здоровье, чрезвычайно актуальна. Особенно это важно в отношении артериальной гипертензии (АГ), распространенность которой высока, а эффективность контроля — недостаточна. Этим обусловлен рост таких ее осложнений, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, определяющих высокую смертность и инвалидизацию населения.

Диагностика АГ на ранних стадиях, особенно у лиц молодого возраста, весьма затруднительна. Официальная статистика при оценке распространенности заболевания опирается именно на анализ обращаемости, когда факт заболевания уже случился, а профилактические меры не столь эффективны. Показатели зарегистрированной заболеваемости у взрослого населения в 2,3 раза ниже, чем фактическая распространенность данной патологии [1]. Очевидно, что анализ обращаемости не позволяет оценить весь объем проблемы, стоящей перед практическим здравоохранением. Наиболее полное представление о распространенности заболевания, его структуре, тяжести могут дать эпидемиологические исследования, а разработка новых профилактических технологий, подходящих для конкретной возрастной группы, может быть реализована лишь на анализе реально существующей эпидемиологической ситуации.

Вопрос о распространенности АГ и сердечно-сосудистых факторов риска среди лиц с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) стоит достаточно остро. Опубликованные к настоящему времени данные весьма разноречивы (14–48%), не всегда убедительны, поскольку или получены на незначительных выборках, или ограничены определенным фенотипом

или синдромом ДСТ [2–5]. Разумеется, не способствуют объективизации и различные классификационные и диагностические подходы к оценке проявлений самой ДСТ, которыми пользуются исследователи.

Цель исследования: оценка распространенности АГ и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста с ДСТ для разработки научно обоснованных подходов к их мониторингу.

Материалы и методы исследования

Объектом изучения явилось население в возрасте 18–27 лет, проживающее на территории Омска, крупного административно-промышленного центра Западной Сибири.

Проведено одномоментное исследование организованной популяции мужчин и женщин 18–27 лет — студентов и учащихся учебных заведений разного профиля (медицинского, педагогического, технологического, технического, экономического), выполненное сплошным методом на основании поименного списка учащихся учебных заведений ($n = 12\,783$ человека, из них 4451 юноша (возраст $V_{0,5} = 19,0$ лет; $V_{0,25} = 18,0$; $V_{0,75} = 20,0$) и 8332 девушки (медиана возраста $V_{0,5} = 19,0$ лет; $V_{0,25} = 18,0$; $V_{0,75} = 21,0$), отклик на исследование составил 84,7%). С помощью приложения StatCalc программы EpiInfo была предварительно рассчитана минимально необходимая численность выборки для получения репрезентативных данных в наблюдательном кросс-секционном исследовании. С учетом численности генеральной совокупности, 80% мощности исследования, 95% надежности и ожидаемого уровня распространенности АГ (15,0%) минимально необходимое число обследованных должно было составить 2624 человека.

Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Программа исследования включала уточнение паспортных данных, анамнестических сведений, оценку объема физической активности, курительного поведения

¹ Контактная информация: mshupina@mail.ru

и иных факторов образа жизни (анкетные, опросные методы); стандартизованное измерение уровня артериального давления (АД) [6]; взятие крови для определения уровня липидов крови в утренние часы, натощак.

Диагноз генетически детерминированных (несиндромных) форм ДСТ выставлялся согласно Национальным рекомендациям 2012 года, с учетом признаков системной вовлеченности соединительной ткани (Гентские критерии, 2010) [7]. Диагностика синдромных форм основывалась на международных согласованных диагностических критериях: Гентских критериях при диагностике синдрома Марфана (2010), Вильфраншских критериях при диагностике синдрома Элерса–Данло (1998).

Диагностика АГ осуществлялась в соответствии с рекомендациями Российского общества кардиологов (РКО) [6]. Выделяли диастолическую АГ при повышении диастолического АД ≥ 90 и выше мм рт. ст., независимо от уровня систолического АД, и изолированную систолическую АГ — при систолическом АД ≥ 140 и выше и диастолическом АД < 90 мм рт. ст. Определяли категории оптимального, нормального и высокого нормального АД. Дополнительно оценивали частоту пониженного АД, критериями которого был выбран уровень ниже 100/60 мм рт. ст.

Оценивалась взаимосвязь АД с факторами риска (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), курение, дислипидемия, ожирение), а также факторами образа жизни (низкая физическая активность, НФА).

К активно курящим относили лиц, выкуривших за свою жизнь более 100 сигарет и курящих на настоящий момент каждый день или иногда, а также лиц, курящих на настоящий момент реже 1 раза в неделю. Оценка мотивации к отказу от курения и степени никотиновой зависимости проводилась на основе тестов, рекомендованных Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины. Пассивное курение фиксировалось при наличии курящих родственников, проживающих совместно с респондентами. Избыточная масса тела регистрировалась при индексе массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$ кг/м², в том числе ожирение — при ИМТ $\geq 30,0$ кг/м². Низкая физическая активность фиксировалась в случае, если молодые люди занимались физическим воспитанием только в рамках занятий в учебном заведении не более 2 часов в неделю.

Методы статистической обработки данных. Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 6.

Проверка нормальности распределения производилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилки. 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 ($V_{0,75}$).

Описательно-оценочные эпидемиологические исследования проводились с учетом традиционного алгоритма эпидемиологического анализа [8].

Результаты и обсуждение

По результатам исследования репрезентативной выборки 2829 студентов 18–27 лет ДСТ была диагностирована в 632 случаях (21,6%): у 378 девушек (18,7% от числа всех обследованных девушек) и у 254 юношей (28,1% от числа всех обследованных юношей).

Распространенность АГ среди лиц с ДСТ 18–27 лет составила 8,1% (мужчины — 11,8%, женщины 5,6%). Отмечена статистически значимая выраженная тенденция к росту распространенности АГ при ДСТ с возрастом (рис. 1).

В структуре АГ преобладала АГ 1-й степени — 66,7%, реже встречалась АГ 2-й степени (21,6%). Причем у мужчин с ДСТ частота повышения АД 2-й степени была статистически значимо меньше, чем у женщин (16,7% против 28,6% соответственно, $p = 0,006$). Темп прироста ($T_{пр}$) частоты АГ 2-й степени с возрастом у мужчин составил +7,3% ($p = 0,022$), у женщин соответственно +15,8% ($p = 0,002$). АГ 3-й степени среди лиц с ДСТ данной возрастной когорты выявлено не было.

В среднем медиана длительности АГ составляла $V_{0,5} = 2,0$ года ($V_{0,25} = 1,0$; $V_{0,75} = 4,0$). У большинства молодых людей длительность АГ составила от 2 до 4 лет (54,8%), а в 27,4% случаев превышала 5-летний рубеж. Гипотензивная терапия проводилась в 10,4% случаев.

С возрастом в когорте молодых людей с ДСТ наблюдалось снижение удельного веса лиц с оптимальным и нормальным уровнем АД, но существенно увеличилась доля с высоким нормальным АД (рис. 2) без существенных гендерных различий. Доля лиц с уровнем АД ниже 100/60 мм рт. ст. с возрастом не изменилась.

При сопоставлении данных с результатами исследования встречаемости и структуры АГ у лиц этой же возрастной когорты, но без признаков ДСТ, опубликованных нами ранее [9], обнаружены некоторые особенности. Так, среди лиц с ДСТ на фоне меньшей частоты АГ (8,1% против 10,5%) имеют место более выраженные темпы прироста распространенности АГ с возрастом (17,1% против 14,8%). При этом у мужчин с ДСТ темпы прироста распространенности АГ от 18 к 27 годам значимо ниже, чем среди мужчин без признаков ДСТ (+7,3% против +20,2%; $p < 0,001$). У женщин с ДСТ, наоборот, наблюдаются высокие темпы прироста распространенности АГ с возрастом по сравнению с женщинами без ДСТ (15,8% против 10,6%; $p < 0,001$).

Наряду с тем, что в структуре АГ у лиц с ДСТ по сравнению с гипертониками без таковой существенно чаще встречается АГ 2-й степени (21,3% против 12,5%; $p < 0,05$), весьма характерным является большая частота АГ 2-й степени у женщин, вне зависимости от того, отмечают ли признаки ДСТ или нет (28,6% против 15,5% соответственно; $p < 0,001$).

Различия касаются и осведомленности о наличии АГ. Так, среди гипертоников без признаков ДСТ о наличии заболевания знали лишь 19,3% обследованных, при этом повышение уровня АД у них впервые было выявлено при прохождении военно-врачебной комиссии или на профосмотрах при поступлении в учебное заведение. Среди лиц с ДСТ о наличии АГ знали 64,2%, причем у большинства из них (33,6%) повышенное АД было выявлено по обращаемости в связи с плохим самочувствием или наличием субъективной симптоматики.

Распространенность курения в когорте лиц с ДСТ в целом составила 40,5%. При этом наблюдалась довольно высокая частота курения среди мужчин с АГ (53,3% от числа всех мужчин с АГ) по сравнению с женщинами (28,5% от числа всех женщин с АГ).

Доля регулярно (не менее 1 сигареты в день) курящих мужчин с АГ оставалась также высокой — 26,6%. Численность регулярно курящих женщин с АГ была существенно меньше — 14,3% ($p = 0,004$). При этом доля молодых лиц с ДСТ, курящих «иногда» (более 1 сигареты в неделю, но не каждый день), составила у мужчин — 46,8% ($p < 0,001$); у женщин — 29,2% ($p < 0,001$).

Мужчин и женщин с избыточной массой тела или ожирением в когорте лиц с ДСТ данной возрастной группы выявлено не было, что свидетельствует о низком вкладе такого значимого фактора риска, как избыточная масса тела и ожирение, в суммарный сердечно-сосудистый риск у молодых лиц с АГ при ДСТ.

Доля лиц с дислипидемией среди лиц с АГ составила 5,9% за счет мужской части выборки. Важно, что во всех возрастных

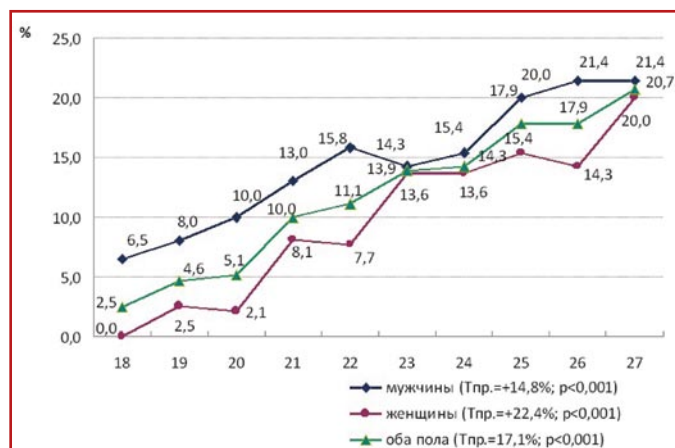


Рис. 1. Распространенность АГ в отдельных возрастных группах лиц с дисплазией соединительной ткани (%)

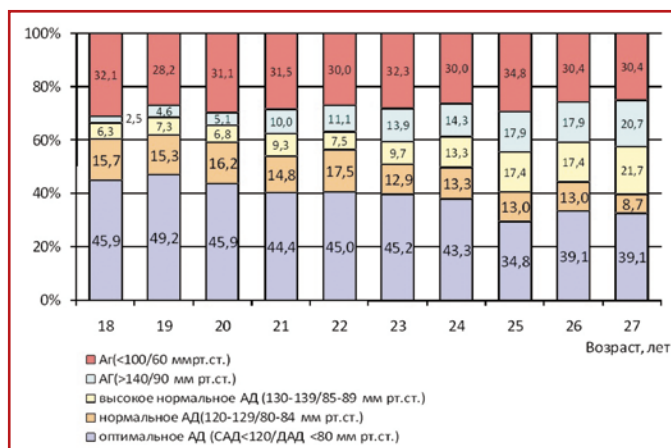


Рис. 2. Структура обследованных лиц с ДСТ в возрастных группах по уровню АД (%)

группах наблюдалось только снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности.

Распространенность НФА по итогам исследования среди лиц с ДСТ была чрезвычайно высокой, в том числе в когорте с АГ. Наряду с этим отмечалось очевидное увеличение доли лиц с НФА с возрастом (Т_{пр.} = +10,1%; p = 0,006), причем за счет мужчин (Т_{пр.} = +16,5%; p < 0,001). В когорте ДСТ в целом обнаружена существенная доля лиц, освобожденных от занятий физической культурой по медицинским показаниям: 16,6% среди мужчин (p = 0,006) и 28,8% — среди женщин (p = 0,002). Численность молодых гипертоников с ДСТ, освобожденных от занятий физкультурой в связи с повышением АД, составила соответственно 33,3% и 38,1% (p < 0,001), что указывает на крайне низкую осведомленность врачей о профилактической пользе физической культуры в аспекте управления как АГ, так и ДСТ.

Численность молодых людей с АГ и низким сердечно-сосудистым риском (ССР) в когорте лиц с ДСТ составила 41,1%, высоким ССР — 5,8%, без существенных отличий по полу. На долю лиц со средним ССР пришлось 52,9% (p < 0,001). Важно, что численность лиц со средним суммарным ССР в когорте ДСТ без АГ в целом была также существенной (36,6%).

Заключение

Таким образом, в одномоментном эпидемиологическом исследовании на когорте молодых людей 18–27 лет (учащаяся молодежь) показана довольно высокая распространенность как ДСТ, так и АГ, протекающей на ее фоне, определены факторы сердечно-сосудистого риска среди молодых.

Разумеется, в статье имеется ряд ограничений. По крайней мере, в ней не представлены данные, касающиеся частоты, структуры АГ и факторов ССР в зависимости от выраженности клинических проявлений ДСТ. Однако полученные данные позволяют констатировать чрезвычайно высокую актуальность проблемы АГ при ДСТ, обуславливают настоятельную необходимость в профилактике и ее потенциальную эффективность, дают возможность совершенствования системы управления проблемой АГ в целом.

По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основой успешной профилактики и управления здоровьем населения являются информационно-аналитические системы [3], следовательно, эффективная первичная профилактика невозможна без реализации мониторинга АГ и факторов риска ССЗ как в целом в конкретной возрастной когорте, так

и среди лиц с ДСТ. Информационная подсистема мониторинга должна включать информацию о патогенных факторах (факторах риска), о популяции молодых (численность, структура, группы риска, восприимчивость и др.), о факторах природной и социальной среды, о качестве и эффективности лечебной и профилактической помощи населению, о проявлениях заболеваемости, смертности, инвалидизации населения от АГ, ДСТ и других характеристиках здоровья. Все предлагаемые показатели отвечают необходимым требованиям, а отсутствие любого из них в системе мониторинга делает ее работу недостаточно диагностически эффективной. Аналитическая подсистема включает проведение эпидемиологической диагностики.

Материалы, полученные в исследовании, позволяют разработать мероприятия по управлению факторами риска, включая их мониторинг (первичная профилактика), и определяют необходимость детального изучения особенностей клинических проявлений АГ у молодых людей с ДСТ в целях ее ранней диагностики (вторичный уровень профилактики). ■

Литература

- Ерофеев Ю. В., Новиков А. И., Турчанинов Д. В., Усков П. А. Эпидемиологический подход к оценке здоровья сельского населения / Под общ. ред. проф. В. В. Далматова. М.: Медицинская книга, 2005. 334 с.
- Гладких Н. Н., Ягода А. В. «Гипертония белого халата» при недифференцированной дисплазии соединительной ткани: конституциональная характеристика и эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция // Росс. кардиол. журн. 2007. № 2. С. 61–65.
- Каргаполова М. П., Сорокин А. В. Структурно-функциональные особенности резистивных сосудов в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани при различных уровнях артериального давления // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. № 2. С. 28–36.
- Мартынов А. И., Николин О. П., Акатова Е. В. Клиническая эффективность оротата магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8. С. 9–12.
- Мартынов А. И., Степура О. Б., Остроумова О. Д. и др. Результаты суточного мониторирования артериального давления у лиц с пролабированием митрального клапана и аномально расположенными хордами // Терапевт. арх. 2000. № 4. С. 34–40.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (третий пересмотр): приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2008. 7 (6). 32 с.
- Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 49 с.
- Далматов В. В., Готвальд Р. Н., Стасенко В. Л. Применение методов математической статистики при проведении эпидемиологического анализа. Омск, 2002. 68 с.
- Шупина М. И., Турчанинов Д. В. Распространенность артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых факторов риска у лиц молодого возраста давления // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26. № 3–2. С. 152–156.

Эффективная терапия вегетососудистой дистонии у пациентов молодого возраста

Е. Н. Дьяконова¹, доктор медицинских наук, профессор
В. В. Макурова

ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению вегетососудистой дистонии у пациентов молодого возраста в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами. В исследование вошли 50 больных в возрасте от 18 до 35 лет с синдромом вегетососудистой дистонии, в процессе лечения и после отмены оценивали эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: вегетососудистая дистония, тревожно-депрессивные расстройства, астения, релиз-активные антитела к белку S-100.

Abstract. The treatment of vegetative-vascular dystonia in young patients in combination with anxiety and depressive disorders was discussed. The study included 50 patients aged 18 to 35 years with a syndrome of vegetative-vascular dystonia. In the course of the treatment and after its cancellation, the efficacy and safety of the therapy were evaluated.

Keywords: vegetative-vascular dystonia, anxiety and depressive disorders, asthenia, release-active antibodies against the protein S-100.

Под термином «вегетососудистая дистония» (ВСД) часто понимают психогенно обусловленные полисистемные вегетативные нарушения, которые могут являться самостоятельной нозологией, а также выступать в качестве вторичных проявлений соматических или неврологических заболеваний. При этом тяжесть вегетативной патологии усугубляет течение основного заболевания. Синдром вегетососудистой дистонии существенным образом влияет на физическое и эмоциональное состояние пациентов, определяя направленность их обращения за медицинской помощью. В структуре общей заболеваемости расстройства вегетативной нервной системы занимают одно из ведущих мест (рубрика G90.8 по МКБ-10). Так, распространенность вегетососудистой дистонии в общей популяции, по данным различных авторов, составляет от 29,1% до 82,0% [1–3].

Одной из важнейших особенностей ВСД является полисистемность клинических проявлений. В составе вегетососудистой дистонии выделяют три обобщенных синдрома. Первый — психовегетативный синдром (ПВС), который проявляется перманентно-пароксизмальными нарушениями, обусловленными дисфункцией неспецифических систем мозга (надсегментарных

вегетативных систем). Второй — синдром прогрессирующей вегетативной недостаточности и третий — вегетативно-сосудисто-трофический синдром [4].

Расстройства тревожного спектра наблюдаются более чем у половины пациентов с ВСД. Особую клиническую значимость они приобретают у больных соматического профиля, включая функциональную патологию, поскольку в этих случаях всегда имеют место тревожные переживания разной степени выраженности: от психологически понятной до панической либо до генерализованного тревожного расстройства (ГТР). Как свидетельствует повседневная практика, всем пациентам с подобного рода нарушениями назначают анксиолитическую или седативную терапию. В частности, используют различные транквилизаторы: бензодиазепиновые, небензодиазепиновые, антидепрессанты. Анксиолитическая терапия значительно улучшает качество жизни этих больных, способствует их лучшей компенсации в процессе лечения. Однако далеко не все пациенты хорошо переносят данные препараты в силу быстрого развития побочных эффектов в виде вялости, мышечной слабости, нарушения внимания, координации, а иногда и симптомов зависимости [5]. С учетом отмеченных проблем в последние годы все чаще возникает потребность в препаратах с анксиолитическим действием небензодиазепинового строения. К таковым

может быть отнесен препарат Тенотен, в состав которого входят антитела к мозгоспецифическому белку S-100, прошедшие технологическую обработку в процессе производства. В результате в состав Тенотена входят релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (РА-АТ S-100). Было показано, что релиз-активные препараты обладают рядом типичных характеристик, позволяющих интегрировать их в современную фармакологию (специфичность, отсутствие привыкания, безопасность, высокая эффективность) [8, 9].

Свойства и эффекты релиз-активных антител к специфическому для мозга белку S-100 были изучены во многих экспериментальных исследованиях. Созданные на их основе препараты применяются в клинической практике в качестве анксиолитических, вегетостабилизирующих, стресс-протекторных средств для терапии тревожных и вегетативных расстройств. Молекулярной мишенью РА-АТ S-100 является кальций-связывающий нейроспецифический белок S-100, который участвует в сопряжении информационных и обменных процессов в нервной системе, передаче сигнала вторичными мессенджерами («посредниками»), процессах роста, дифференцировки, апоптоза нейронов и глиальных клеток [8]. В исследованиях на линиях клеток Jurkat и MCF-7 было показано, что РА-АТ S-100 реализуют свое действие, в частности, через сигмал-рецептор и глициновый

¹ Контактная информация:
dyael@mail.ru

сайт NMDA-глутаматного рецептора. Наличие подобного взаимодействия может свидетельствовать о влиянии препарата Тенотен на различные медиаторные системы, в том числе на ГАМКергическую и серотонинергическую передачи [7, 10, 11].

Следует отметить, что в отличие от традиционных бензодиазепиновых анксиолитиков РА-АТ S-100 не вызывают седации и миорелаксации. Кроме того, РА-АТ S-100 способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности.

С.Б.Шварков и соавт. установили, что применение РА-АТ S-100 на протяжении 4 недель у больных с психо-вегетативными расстройствами, в том числе обусловленными хронической ишемией головного мозга, приводило не только к значительному уменьшению выраженности тревожных расстройств, но и заметному снижению вегетативных нарушений. Это дало авторам возможность рассматривать Тенотен не только как корректор настроения, но и как вегетостабилизатор [6].

М.Л.Амосов и соавт. [1] при наблюдении за группой из 60 пациентов с транзиторными ишемическими атаками в различных сосудистых бассейнах и сопутствующими эмоциональными нарушениями установили, что применение РА-АТ S-100 позволяет уменьшить тревожность. Анксиолитический эффект при этом практически не отличался от противотревожного действия феназепама, при том что переносимость препарата, содержащего РА-АТ S-100, оказалась значительно лучшей и, в отличие от использования бензодиазепиновых производных, не возникало побочных эффектов.

Тем не менее, работ, отражающих эффективность Тенотена в коррекции вегетативных нарушений у лиц молодого возраста, недостаточно.

Целью настоящей работы было оценить эффективность и безопасность применения препарата Тенотен в терапии вегетососудистой дистонии у пациентов молодого возраста (18–35 лет).

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 50 пациентов (8 мужского и 42 женского пола) в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $25,6 \pm 4,1$ года), имеющих синдром вегетативной дистонии, эмоциональные нарушения, снижение работоспособности.

В исследование не включались пациенты, принимающие психотропные и вегетотропные препараты в течение предшествующего месяца; беременные в период лактации; с признаками тяжелых соматических заболеваний по данным анамнеза, физикального осмотра и/или лабораторно-инструментальных анализов, которые могли препятствовать участию в программе и оказать влияние на результаты.

Все пациенты получали Тенотен внутрь, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, по 1 таблетке 3 раза в день в течение 4 недель (28–30 дней) вне связи с приемом пищи, сублингвально. На время проведения исследования был запрещен прием вегетотропных, снотворных, седативных препаратов, а также транквилизаторов и антидепрессантов.

Всем пациентам проводилось выявление вегетативных нарушений по таблице Вейна (более 25 баллов свидетельствует о наличии вегетососудистой дистонии); оценка уровня тревоги — по шкале тревоги HADS (8–10 баллов — субклинически выраженная тревога; 11 и более баллов — клинически выраженная тревога); депрессии — по шкале депрессии HADS (8–10 баллов — субклинически выраженная депрессия; 11 и более баллов — клинически выраженная депрессия). За период проведения исследования состояние пациентов оценивалось 4 раза: 1-й визит — перед началом приема препарата, 2-й визит — после 7 дней терапии, 3-й визит — после 28–30 дня лечения, 4-й визит — через 7 дней от окончания терапии (37-й день от начала терапии). На каждом этапе оценивались неврологический статус, вариабельность ритма сердца (BPC) и состояние по шкалам: вегетативной дисфункции А.М.Вейна, HADS-тревога/депрессия, а также опроснику SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ), позволяющему определить уровень физического функционирования (PF) и психологического здоровья (MH). После 30-го дня приема Тенотена дополнительно определялась оценка эффективности проводимой терапии по шкале CGI-I.

Анализ BPC проводился всем обследуемым исходно в положении лежа и в условиях активной ортостатической пробы (АОП) в соответствии с «Рекомендациями рабочей группы Европейского кардиологическо-

го общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии» (1996) на аппарате ВНС-спектр. Исследование проводилось не ранее чем через 1,5 часа после еды, с обязательной отменой физиопроцедур и медикаментозного лечения с учетом сроков выведения препаратов из организма после 5–10-минутного отдыха. Вегетативный статус изучали по анализу BPC по 5-минутным записям кардиоинтервалограммы (КИГ) в состоянии расслабленного бодрствования в положении лежа после 15 минут адаптации и при проведении ортостатической пробы. Учитывались только стационарные участки ритмограмм, т.е. к анализу допускались записи после устранения всех возможных артефактов и при наличии у пациента синусового ритма. Исследовались спектральные характеристики сердечного ритма, которые позволяют выделить периодические составляющие в колебаниях сердечного ритма и оценить количественно их вклад в общую динамику ритма. Спектры изменчивости интервалов R-R были получены при помощи преобразования Фурье. При проведении спектрального анализа оценивались следующие характеристики:

- TP «total power» — общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции, характеризующая суммарное воздействие всех спектральных компонентов на синусовый ритм;
- HF «high frequency» — высокочастотные колебания, отражающие активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы;
- LF «low frequency» — низкочастотные колебания, отражающие активность симпатического отдела вегетативной нервной системы;
- VLF «very low frequency» — очень низкочастотные колебания, представляющие собой часть спектра нейрогуморальной регуляции, в состав которой входит комплекс различных факторов, влияющих на сердечный ритм (церебральные эрготропные, гуморально-метаболические влияния и др.);
- LF/HF — показатель, отражающий баланс симпатических и парасимпатических влияний, измеренных в нормализованных единицах;
- VLF%, LF%, HF% — относительные показатели, отражающие вклад каждого спектрального компонента в спектр нейрогуморальной регуляции.

Все вышеуказанные параметры фиксировались как в покое, так и при активной ортостатической пробе.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью Statistics 6.0 с применением параметрического и непараметрического методов (критерии Стьюдента, Манна–Уитни). В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты жаловались на снижение работоспособности, общую слабость, утомляемость, колебания артериального давления (у 72% оно было сниженным и составило 90–100/55–65 мм рт. ст.; у 10% артериальное давление периодически повышалось до 130–140/90–95 мм рт. ст.). Головные боли у 72% пациентов были не постоянными и связаны с повышенными умственными или эмоциональными нагрузками. У 24% периодически отмечалась болезненность в области волосистой части головы и при пальпации перикраниальных мышц. Нарушения сна имели 72% пациентов, кардиалгии и ощущения перебоев в работе сердца — 18%. Гипергидроз ладоней, стоп, стойкий красный дермографизм, акроцианоз отмечали половина больных. Клинические проявления функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (запоры, метеоризм, боли в животе) были зафиксированы у 10% из общего числа обследованных пациентов.

Анализ анамнестических данных показал, что порядка 80% обследуемых имели стрессовый фактор. При опросе 30% пациентов связывали стресс с профессиональной деятельностью, 25% — с учебой, 10% — с семьей и детьми, 35% — с личными отношениями.

Анализ госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) выявил у 26% пациентов субклинически выраженную тревогу, у 46% — клинически выраженную тревогу. Половина пациентов (50%) часто испытывала напряжение и страх; 6% больных — постоянно ощущали чувство внутреннего напряжения и беспокойства. Панические атаки имели место быть у 16% респондентов. Субклинически и клинически выраженную депрессию имели 10% пациентов.

Значимыми по опроснику SF-36 явились нарушения со стороны психологического компонента здоровья (МН), и связаны они были с повышенным уровнем



Рис. 1. Динамика баллов по шкале тревоги HADS у пациентов первой группы (* $p < 0,05$)

тревожности. При этом физическое функционирование (PF) не влияло на повседневную деятельность обследуемых.

Оценка эффективности и безопасности лечения показала четкое превалирование положительных результатов при использовании препарата Тенотен.

В дальнейшем по результатам проведенного динамического исследования вариабельности ритма сердца все

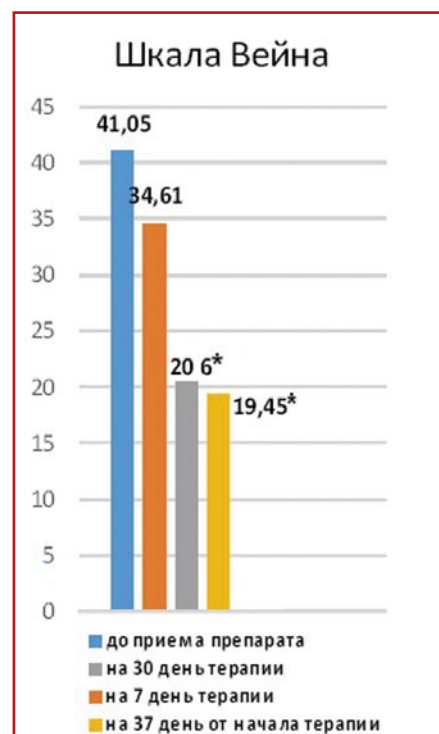


Рис. 2. Динамика баллов по шкале А. М. Вейна у пациентов первой группы (* $p < 0,001$)

пациенты были ретроспективно разделены на две группы.

Первую группу составили 45 человек (90%), изначально имеющие вегетативные нарушения с отчетливой положительной динамикой по результатам ВРС после 30-го дня приема препарата Тенотен. Ими оказались пациенты без

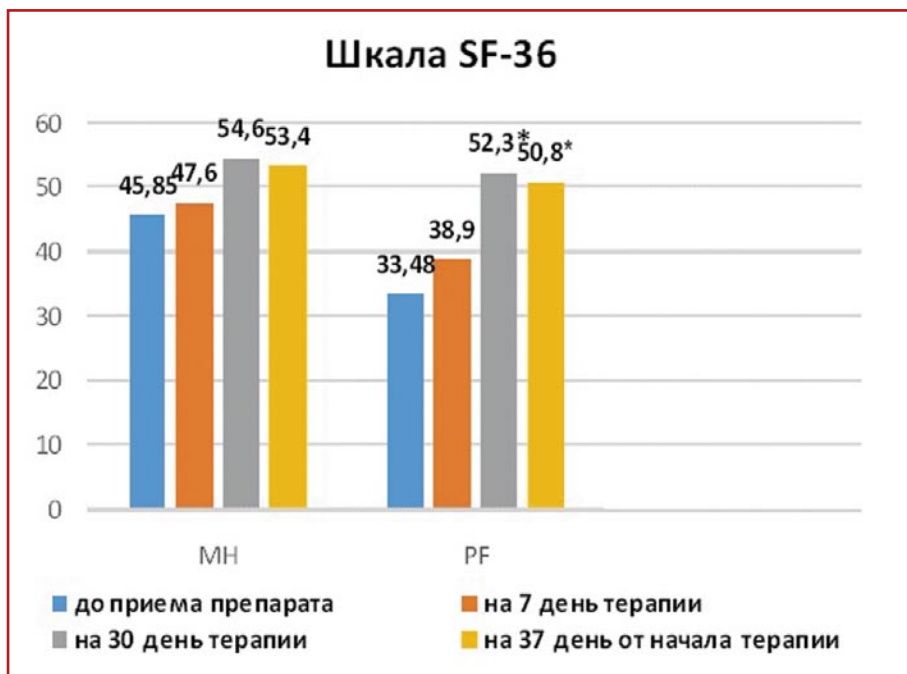


Рис. 3. Динамика показателей физического (PF) и психического (МН) здоровья у пациентов первой группы (* $p < 0,001$)

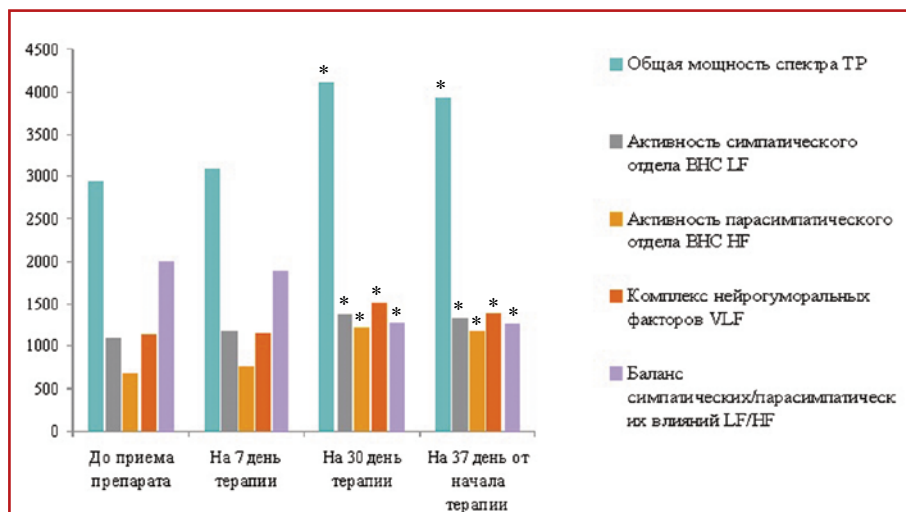


Рис. 4. Спектральные показатели ВРС в покое у пациентов первой группы (* значимость различий: по сравнению с исходным показателем, $p < 0,05$)

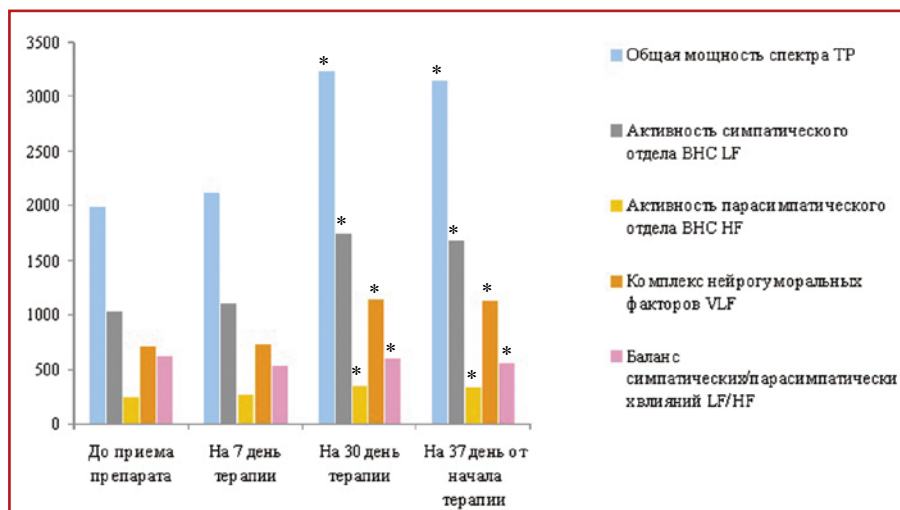


Рис. 5. Спектральные показатели ВРС при ортостатической пробе у пациентов первой группы (* значимость различий: по сравнению с исходным показателем, $p < 0,05$)

признаков клинически выраженной депрессии. Исходные данные для этой группы пациентов составили: количество баллов по шкале Вейна — 25–64 (в среднем $41,05 \pm 12,50$); по шкале тревоги HADS — 4–16 ($9,05 \pm 3,43$); по шкале депрессии HADS — 1–9 ($5,14 \pm 2,32$). При оценке качества жизни по шкале SF-36 уровень физического здоровья (PF) составил $45,85 \pm 7,31$ и уровень психического здоровья (MH) $33,48 \pm 12$.

После семи дней приема препарата Тенотен все пациенты субъективно отметили улучшение самочувствия, однако средние числовые значения выявили в этой группе достоверные отличия только по шкале тревоги HADS ($p < 0,05$): больные стали меньше испытывать страх, внутреннее напряжение (рис. 1). У пациентов, имев-

ших панические атаки, они не прекратились, однако, по субъективному отношению, самочувствие у них стало лучше.

В дальнейшем анализ динамики показателей внутри шкал в первой группе показал, что наибольшие и достоверно значимые изменения в состоянии возникали после 30 дней от начала приема Тенотена. Наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества и выраженности симптомов вегетосудистой дистонии: по шкале Вейна количество баллов достоверно уменьшилось до 8–38 (в среднем $20,61 \pm 9,52$) ($p < 0,001$) (рис. 2); значительно снизились баллы по шкале тревоги HADS 1–9 ($4,91 \pm 2,06$) ($p < 0,05$) (рис. 1). Количество баллов по шкале депрессии HADS значимо не изменилось

и составило 1–4 ($2,48 \pm 1,58$), что изначально показало отсутствие клинически выраженной депрессии, а следовательно, и динамика показателя не была значимой.

В значительной степени возрос показатель психического здоровья (MH) до $54,6 \pm 4,45$ балла ($p < 0,001$), и незначительно увеличился показатель физического здоровья (PF) до $52,35 \pm 7,18$ балла (рис. 3). Следует отметить, что все пациенты были молодыми людьми, не имевшими хронических соматических заболеваний, и динамика этого показателя была ожидаема.

Анализ шкалы тревоги HADS показал, что совсем не испытывали состояние напряжения 68% против 100%, испытывающих напряжение до лечения; у 6% количество баллов осталось неизменным; у остальных 26% — количество баллов снизилось (пациенты перестали испытывать чувство страха). За время наблюдения у пациентов первой группы периодов повышения артериального давления не наблюдалось. Активных жалоб на болезненность в области перикраниальных мышц пациенты не предъявляли, однако после акцентуации внимания на данной области отмечали редкие головные боли. Дермографизм остался неизменным. Редкие перебои в работе сердца отмечали 4% пациентов. У 26 человек из 40 нормализовался сон.

Исследование, проведенное на 37-й день (через семь дней после отмены препарата), не выявило достоверных отличий от показателей на 30-й день приема Тенотена, т. е. полученный эффект от приема препарата сохранялся.

Во вторую группу вошли 5 человек со слабой положительной динамикой показателей исследования вариабельности ритма сердца. Ими оказались пациенты, исходно имевшие признаки клинически выраженной тревоги и депрессии.

Данные до начала терапии для этой группы пациентов составили: количество баллов по шкале Вейна 41–63 (в среднем $51,80 \pm 8,70$); по шкале тревоги HADS 9–18 ($13,40 \pm 3,36$); по шкале депрессии HADS 7–16 ($10,60 \pm 3,78$). При оценке качества жизни по шкале SF-36 у этих пациентов был значительно снижен уровень физического здоровья, который составлял $39,04 \pm 7,88$, а также уровень психического здоровья — $24,72 \pm 14,57$. Анализ динамики показателей во второй группе после 30 дней приема Тенотена выявил тенденцию к снижению вегетативной дисфункции

по шкале Вейна — с 51,8 до 43,4 балла; тревожно-депрессивной симптоматики по шкале тревоги/депрессии HADS — с 13,4 до 10,4 балла и с 10,6 до 8,6 балла соответственно; по SF-36 показатель психического здоровья (MH) увеличился с 24,72 до 33,16, показатель физического здоровья (PF) — с 39,04 до 43,29. Однако данные значения не достигли статистически значимых различий, что свидетельствует о необходимости индивидуального подбора длительности и схемы терапии у пациентов с клинически выраженной тревогой и депрессией.

Таким образом, ретроспективное разделение пациентов на две группы при углубленном обследовании позволило выявить признаки клинически выраженной тревоги и депрессии в одной из групп, исходно значимо не отличавшейся от основной массы респондентов. Анализ динамики показателей по основным шкалам после месяца приема Тенотена по 1 таблетке 3 раза в день в этой группе не выявил достоверных отличий. Анксиолитический и вегетостабилизирующий эффекты Тенотена в группе клинически выраженной тревоги и депрессии при обычной (1 таблетка 3 раза в день) схеме терапии появились только в отдаленные сроки, что может служить обоснованием для коррекции схемы лечения и назначения по 2 таблетки 3 раза в день. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о необходимости подбора различных схем применения Тенотена в зависимости от выраженности тревожно-депрессивной симптоматики, что обеспечивает индивидуальный подход для каждого пациента, формируя высокую приверженность к лечению.

Анализ показателей вариабельности ритма сердца у пациентов первой группы показал достоверно значимые изменения после 30 дней приема Тенотена, сохранившиеся через 7 дней после отмены препарата. При спектральном анализе по окончании месяца терапии абсолютные значения мощности LF- и HF-компонентов, а за счет этого и общей мощности спектра (TP) были достоверно выше, чем при исследовании до приема препарата (с $1112,02 \pm 549,20$ до $1380,18 \pm 653,80$ и с $689,16 \pm 485,23$ до $1219,16 \pm 615,75$ соответственно, $p < 0,05$). То есть возросло вегетативное обеспечение регуляторных функций организма. Более высокие значения низкочастотных колебаний VLF, которые отражают степень активации

Таблица 1
Спектральные показатели ВРС в покое и при ортостатической пробе у пациентов первой группы

Параметр	1-й визит (скрининг)	2-й визит (7 ± 3 дня)	3-й визит (30 ± 3 дня)	4-визит (36 ± 5 дней)
Фоновая запись				
TP, мс ²	2940,82 ± 1236,48	3096,25 ± 1235,26	4103,11 ± 1901,41*	3932,59 ± 1697,19*
VLF, мс ²	1139,67 ± 729,00	1147,18 ± 689,00	1503,68 ± 1064,69*	1402,43 ± 857,31*
LF, мс ²	1112,02 ± 549,20	1186,14 ± 600,97	1380,18 ± 653,80*	1329,98 ± 628,81*
HF, мс ²	689,16 ± 485,23	764,34 ± 477,75	1219,16 ± 615,75*	1183,57 ± 618,93*
LF/HF	2,08 ± 1,33	1,88 ± 1,12	1,28 ± 0,63*	1,27 ± 0,62*
VLF, %	36,93 ± 16,59	35,77 ± 15,45	35,27 ± 11,44	35,14 ± 11,55
LF, %	38,84 ± 11,62	38,61 ± 11,54	34,25 ± 8,40	34,39 ± 8,51
HF, %	24,16 ± 11,90	25,50 ± 11,69	30,45 ± 10,63*	30,43 ± 10,49*
Ортостатическая проба				
TP, мс ²	1996,98 ± 995,85	2118,59 ± 931,04	3238,68 ± 1222,61*	3151,52 ± 1146,54*
VLF, мс ²	717,18 ± 391,58	730,91 ± 366,16	1149,43 ± 507,10*	1131,77 ± 504,30*
LF, мс ²	1031,82 ± 584,41	1101,43 ± 540,25	1738,68 ± 857,52*	1683,89 ± 812,51*
HF, мс ²	248,00 ± 350,36	269,93 ± 249,64	350,59 ± 201,57*	336,05 ± 182,36*
LF/HF	6,21 ± 3,69	5,27 ± 2,68	5,93 ± 3,37	5,59 ± 2,68
VLF, %	36,82 ± 10,69	34,64 ± 9,80	36,93 ± 13,33	36,93 ± 12,72
LF, %	51,64 ± 12,20	52,34 ± 11,23	52,48 ± 12,16	52,27 ± 11,72
HF, %	11,51 ± 9,71	12,69 ± 7,60	10,50 ± 4,09	10,75 ± 3,671
K 30/15	1,26 ± 0,18	1,32 ± 0,16	1,44 ± 0,11	1,44 ± 0,11

Примечание. *Значимость различий: по сравнению с исходным показателем, $p < 0,05$.

Таблица 2
Спектральные показатели ВРС в покое и при ортостатической пробе у пациентов второй группы

Фоновая запись	1-й визит (скрининг)	2-й визит (7 ± 3 дня)	3-й визит (30 ± 3 дня)	4-визит (36 ± 5 дней)
TP, мс ²	2573,00 ± 1487,89	2612,80 ± 1453,45	2739,60 ± 1461,93	2589,80 ± 1441,07
VLF, мс ²	1479,40 ± 1198,51	1467,80 ± 1153,00	1466,60 ± 1110,23	1438,00 ± 1121,11
LF, мс ²	828,80 ± 359,71	862,60 ± 369,07	917,60 ± 374,35	851,60 ± 354,72
HF, мс ²	264,60 ± 153,49	282,40 ± 150,67	355,40 ± 155,11	300,20 ± 132,73
LF/HF	4,06 ± 3,02	3,86 ± 2,76	3,10 ± 2,21	3,36 ± 2,37
VLF, %	50,80 ± 15,01	50,00 ± 14,40	48,00 ± 13,29	49,60 ± 14,42
LF, %	35,00 ± 5,79	35,40 ± 5,94	35,80 ± 5,81	35,40 ± 6,15
HF, %	14,20 ± 9,55	14,60 ± 9,50	16,20 ± 9,01	15,00 ± 8,92
K 30/15	1,16 ± 0,12	1,22 ± 0,08	1,31 ± 0,08	1,35 ± 0,04
Ортостатическая проба				
TP, мс ²	1718,80 ± 549,13	1864,00 ± 575,61	1857,00 ± 519,17	1793,40 ± 538,21
VLF, мс ²	733,80 ± 360,43	769,60 ± 370,09	759,40 ± 336,32	737,40 ± 338,08
LF, мс ²	799,00 ± 341,97	881,20 ± 359,51	860,60 ± 307,34	826,20 ± 326,22
HF, мс ²	186,20 ± 143,25	213,20 ± 119,58	237,00 ± 117,84	229,80 ± 123,20
LF/HF	6,00 ± 3,56	5,36 ± 3,32	4,60 ± 2,92	4,64 ± 2,98
VLF, %	42,00 ± 11,00	40,40 ± 9,45	40,00 ± 9,38	40,20 ± 9,28
LF, %	45,60 ± 12,46	46,60 ± 12,22	46,20 ± 11,54	45,80 ± 12,24
HF, %	12,40 ± 11,33	13,20 ± 10,28	14,00 ± 9,08	14,20 ± 9,98

церебральных эрготропных систем, наблюдались после 30 дней приема препарата: $1139,7$ (199–2204) и $1503,6$ (530–2270) соответственно ($p < 0,05$).

Анализ в относительных единицах вклада в регуляцию ВРС при фоновой записи высокочастотного, низкочастотного и сверхнизкочастотного ком-

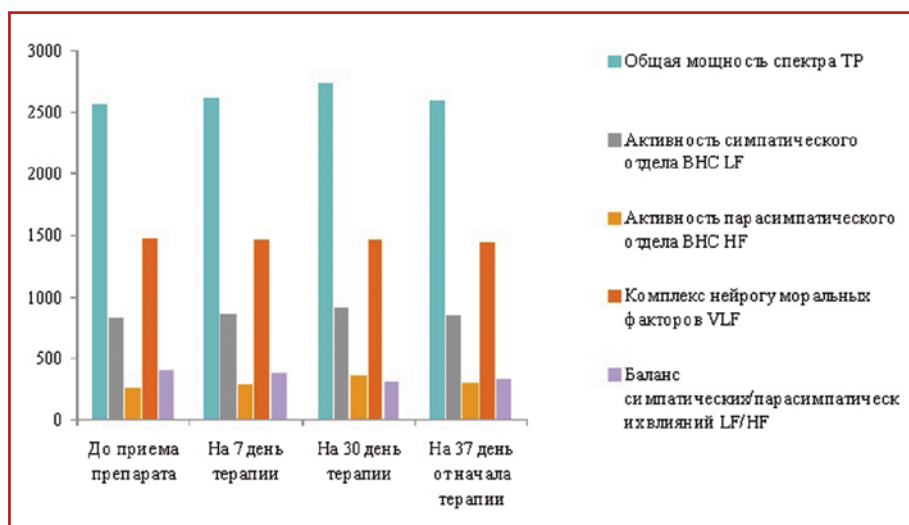


Рис. 6. Спектральные показатели ВРС в покое у пациентов второй группы

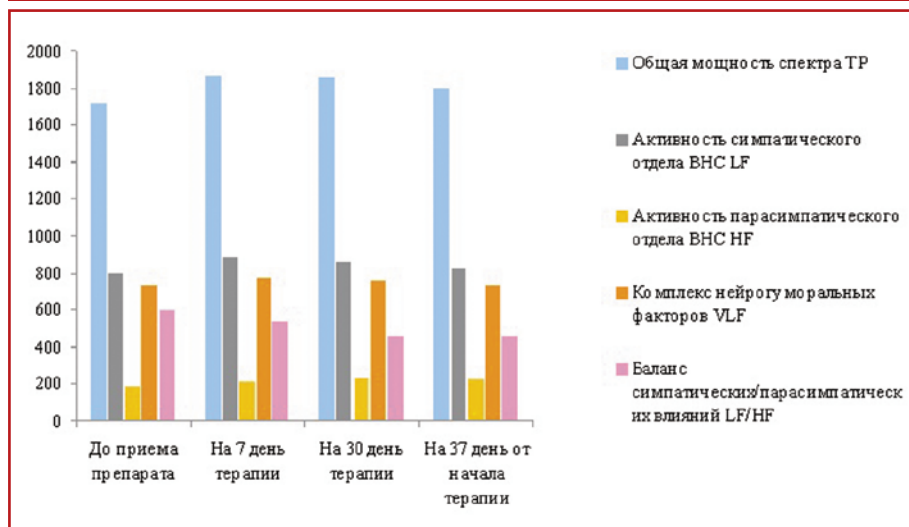


Рис. 7. Спектральные показатели ВРС при ортостатической пробе у пациентов второй группы

пациентов показал значительное преобладание активности симпатoadrenalной системы до проведения терапии и баланс симпатических, парасимпатических и эрготропных влияний после 30 дней приема препарата Тенотен. Следовательно, препарат оказал модулирующее влияние на регуляторные функции центральной нервной системы и, как следствие, на вегетативное обеспечение (рис. 4).

При спектральном анализе в процессе проведения активной ортостатической пробы после проводимой терапии отмечена более низкая реактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) по сравнению с исходными данными, об этом свидетельствуют значения показателей LF/HF и %LF, а именно LF/HF — 5,89 (1,90–11,2) и 6,2 (2,1–15,1) соответственно, %LF — 51,6 (27–60)

и 52,5 (28–69) ($p < 0,05$). Общая мощность спектра после применения препарата сохранила более высокие значения, чем до его применения: TP — 1997,0 (864–4181) и 3238,68 (1213–4563) соответственно ($p < 0,05$). Анализ вклада в обеспечение деятельности до лечения составил 32%, после лечения 19%, что позволяет говорить о возросшем адаптационном потенциале у пациентов первой группы. Все показатели, составляющие общую мощность спектра в процессе проведения активной ортостатической пробы, имели аналогичную тенденцию: HF — 248 (48–2346) и 350,2 (323–732), LF — 1101,0 (1094–1257) и 1739,7 (566–3677), VLF — 717 (373–1669) и 1149,4 (563–2205) соответственно (рис. 5).

Таким образом, в первой группе при проведении ВРС после 30 дней приема Тенотена имеется увеличе-

ние общей мощности спектра за счет усиления влияния в большей степени HF-компонента, а также нормализация симпатико-парасимпатических влияний при проведении фоновой пробы. В активной ортостатической пробе сохраняются те же тенденции, но выраженные в меньшей степени. Анализ динамики коэффициента 30/15 позволяет говорить о возросшей реактивности парасимпатического отдела ВНС и, следовательно, об увеличении адаптационного потенциала в результате проводимой терапии у пациентов первой группы (табл. 1).

У пациентов второй группы при спектральном анализе показателей вариабельности ритма сердца (фоновая запись и активная ортостатическая проба) по окончании месяца терапии не выявлено достоверно значимой динамики числовых значений показателей мощности LF- и HF-компонентов, а за счет этого и общей мощности спектра (TP). У всех пациентов наблюдалась гиперсимпатикотония и высокая симпатическая реактивность до начала терапии и некоторое снижение числовых значений в конце терапии, однако процентный вклад симпатического отдела ВНС «до», «на протяжении терапии» и «после ее окончания» остался неизменным (рис. 6, 7).

Анализ динамики коэффициента 30/15 позволяет говорить о низкой парасимпатической реактивности и сниженном адаптационном потенциале до начала терапии препаратом Тенотен и о возросшей реактивности и, следовательно, об увеличении адаптационного потенциала в результате проводимого лечения у пациентов второй группы к концу терапии (табл. 2).

Таким образом, препарат Тенотен оказал положительное влияние на состояние вегетативной нервной системы у пациентов с ВСД в сочетании с клинически выраженной депрессией. Однако длительность лечения в 30 дней для данной группы пациентов является недостаточной, что служит основанием для продолжения лечения или использования альтернативной схемы по 2 таблетке 3 раза в день.

Заключение

Тенотен — успокаивающий и вегетостабилизирующий препарат с доказанным высоким уровнем безопасности. Использование Тенотена представляется чрезвычайно перспективным у пациентов молодого возраста с вегетососудистой дистонией.

- В ходе исследования зафиксировано, что Тенотен приводит к нормализации (стабилизации) вегетативного баланса при любом типе вегетососудистой дистонии (симпатико-тоническом, парасимпатико-тоническом), повышению вегетативного обеспечения регуляторных функций организма и увеличению адаптационного потенциала.
- Тенотен обладает выраженным противотревожным и вегетостабилизирующим действием.
- На фоне терапии Тенотеном уровень психического и физического здоровья (по опроснику SF-36) стал значительно выше, что свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов.
- Прием Тенотена пациентами с клинически выраженными признаками тревоги и депрессии требует дифференцированного подхода к схеме терапии и ее длительности.
- В ходе исследования отмечено, что Тенотен не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится пациентами.
- Тенотен может быть использован в качестве монотерапии вегетососу-

дистой дистонии у пациентов молодого возраста (18–35 лет). ■

Литература

1. Амосов М. Л., Салеев Р. А., Зарубина Е. В., Макарова Т. В. Применение препарата тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения // Российский психиатрический журнал. 2008; 3: 86–91.
2. Неврология. Национальное руководство / Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Вейн А. М. и др. Вегетативные расстройства. Клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. 752 с.
4. Воробьева О. В. Вегетативная дистония — что скрывается за диагнозом? // Трудный пациент. 2011; 10.
5. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца. Иваново, 2000. 200 с.
6. Шварков С. Б., Ширшова Е. В., Кузьмина В. Ю. Сверхмалые дозы антител к белку S100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональ-

ными заболеваниями ЦНС // Лечащий Врач. 2008; 8: 18–23.

7. Энштейн О. И., Береговой Н. А., Сорокина Н. С. и др. Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттравматической потенциации в переживающих срезах гиппокампа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999; 127 (3): 317–320.
8. Энштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций: монография. М.: Издательство РАМН, 2005.
9. Энштейн О. И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). Экспериментальное изучение сверхмалых доз антител к белку S-100: монография. М.: Издательство РАМН, 2005. С. 126–172.
10. Хейфец И. Л., Дугина Ю. Л., Воронина Т. А. и др. Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007; 143 (5): 535–537.
11. Хейфец И. А., Молодавкин Г. М., Воронина Т. А. и др. Участие ГАМК-В системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; 145 (5): 552–554.

Тенотен

СОВРЕМЕННЫЙ УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ

- Успокаивающий эффект без сонливости и заторможенности
- Оказывает выраженное вегетотропное действие
- Не вызывает привыкания
- Повышает эффективность терапии соматических заболеваний



Реклама

Информация для специалистов

materia  medica

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
Тел./факс (495) 684-43 33
Россия, 127473, г. Москва, 3-ий Самотечный пер., дом 9

Профилактика ТЭЛА у больных группы высокого риска

Е. В. Ефимов, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Оценены эффективность и безопасность дабигатрана этексилата для профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) среди больных группы риска. Применение дабигатрана позволило предупредить ТЭЛА и другие венозные послеоперационные осложнения. Ни у одного больного не были отмечены кровотечения, признаки поражения печени или почек.

Ключевые слова: дабигатран, ТЭЛА, венозные осложнения.

Abstract. The efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of pulmonary embolism in patients at risk were evaluated. The use of dabigatran prevents pulmonary embolism and other venous postoperative complications. None of the patients in the study group showed bleeding, signs of liver or kidney affection.

Keywords: dabigatran, pulmonary embolism, venous complications.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний занимает третье место после инфаркта миокарда и инсульта. Дать точную оценку частоте послеоперационной ТЭЛА по данным, имеющимся в литературе, не представляется возможным, так как частота этого события весьма вариабельна и зависит от вида хирургического вмешательства, возраста, факторов риска и других факторов. Летальность по данным различных авторов составляет 40% и более, при массивной ТЭЛА достигает 70%. По данным ряда авторов, ТЭЛА является причиной 5% летальных исходов после общехирургических и 23,7% — после ортопедических операций. Наиболее тяжелой категорией больных с высоким риском возникновения ТЭЛА являются пациенты с онкопатологией, патологией глубоких вен нижних конечностей и патологией сердечного ритма [1–3].

Выбор метода профилактики ТЭЛА накладывает на врача серьезный груз ответственности. В настоящее время имеется целый ряд препаратов, хорошо апробированных в клинике, однако появляются и новые разработки.

Наиболее интересна группа пероральных антикоагулянтов, которые широко входят в практику врача. Ряд этих препаратов хорошо известен отечественным докторам, о других сведениях еще недостаточно [4–7].

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность дабигатрана этексилата для профилактики ТЭЛА среди больных группы риска.

Критерием включения в исследование было наличие у больного двух и более факторов риска ТЭЛА в послеоперационном периоде. Критериями исключения служили нарушение клиренса креатинина, признаки кровотечения, наличие гепатита или цирроза печени.

В исследование было включено 22 пациента, 16 женщин и 6 мужчин, возраст варьировал от 45 до 82 лет. Им были произведены следующие виды оперативных вмешательств: холецистэктомия (5 больных), гемиколонэктомия (8 больных), ампутация нижней конечности на уровне бедра (3 больных), грыжесечение (1 больная), лобэктомия и пульмонэктомия (5 больных). Следует отметить, что из 22 больных у 2 в анамнезе имел место эпизод массивной ТЭЛА на фоне фибрилляции предсердий, у 12 больных наблюдалась патология вен нижних конечностей. В 16 случаях из 22 отмечено 4 и более

фактора риска ТЭЛА, в 6 наблюдениях 3 фактора риска.

В соответствии с поставленной в работе целью проводилось исследование прокоагулянтного, антикоагулянтного звеньев системы гемостаза и компонентов системы фибринолиза. Исследования осуществляли на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 (Беларусь).

Исследование прокоагулянтного звена системы гемостаза проводилось с помощью следующих методов.

Определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) проводилось по методу Proctog. АПТВ позволяет оценить суммарную активность факторов свертывания крови, составляющих внутренний каскад фибринообразования, процесс формирования кровяной протромбиназы в первой фазе процесса свертывания крови. Использовался набор реагентов АПТВ-теста фирмы «Технология-стандарт» (Россия). В норме АПТВ составляет 28–38 с.

Определение протромбинового индекса (ПТИ) проводилось по А. Quick с использованием реагентов фирмы «Ренам» (Россия). Данный метод позволяет судить о функциональной активности внешнего каскада образования фибрина, формирования тканевой протромбиназы, не только протромбина, но и V, VII, XI факторов свертывания крови. Показатели ПТИ

Таблица 1

Динамика показателей прокоагулянтного звена системы гемостаза на фоне применения дабигатрана этексилата (М ± м)

Показатели гемостаза	На момент окончания операции	На 5-е сутки после операции	На 10-е сутки после операции
Тромбиновое время, с	12,3 ± 1,05	13,05 ± 1,4 p < 0,05	14,59 ± 1,2 p < 0,001
АПТВ, с	36,4 ± 4,3	37,3 ± 4,6 p > 0,1	40,3 ± 4,1 p < 0,05
ПТИ, %	103 ± 4,44	100,92 ± 0,77 p > 0,05	100,5 ± 6,3 p > 0,05
Фибриноген, г/л	6,0 ± 2,85	4,08 ± 1,0 p < 0,05	3,9 ± 1,6 p < 0,01

Примечание. p — по сравнению с данными на момент поступления.

Таблица 2

Динамика показателей противосвертывающего звена системы гемостаза на фоне применения дабигатрана (М ± м)

Показатели гемостаза	На момент окончания операции	На 5-е сутки после операции	На 10-е сутки после операции
Антитромбин III, %	74,12 ± 1,08	77,56 ± 1,9 p > 0,05	78,4 ± 2,29 p < 0,001
Протеин С и S, НО	0,6 ± 0,15	0,72 ± 0,01 p < 0,001	0,76 ± 0,06 p < 0,001
Резистентность фактора Va к активированному протеину С, НО	0,7 ± 0,4	0,73 ± 0,13 p > 0,1	0,78 ± 0,01 p > 0,1

Примечание. p — по сравнению с данными на момент поступления.

Таблица 3

Динамика показателей фибринолитической активности системы гемостаза на фоне применения дабигатрана (М ± м)

Показатели гемостаза	На момент окончания операции	На 5-е сутки после операции	На 10-е сутки после операции
Время XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса, мин	20,1 ± 4,11	12,89 ± 3,57 p < 0,001	10,02 ± 2,2 p < 0,0001

Примечание. p — по сравнению с данными на момент поступления.

могут изменяться и при выраженном снижении уровня фибриногена плазмы. Результаты исследования выражались в процентах в виде протромбинового индекса (в норме показатель протромбинового индекса составляет 90–105%).

Фибриноген крови определялся по методу Клауса с использованием реактивов фирмы «Ренам» (Россия). В нормальной плазме содержание фибриногена составляет 2–4 г/л.

Исследование антикоагулянтного звена системы гемостаза осуществляли с помощью следующих методов.

1. Определение активности антитромбина III (АТ III) в плазме проводилось экспресс-методом с использованием реактивов фирмы «Технология-стандарт» (Россия). В норме гепаринкофакторная активность антитромбина III составляет 75–125%.
2. Определение протеинов С и S проводилось с помощью Парус-теста фирмы

«Технология-стандарт» (Россия). Метод включает в себя определение времени свертывания в смеси плазмы больного с дистиллированной водой — Б (1) и в смеси плазмы больного с активатором протеина С — Б (2). Аналогично для стандарт-плазмы — С (1) и С (2). По полученным данным рассчитывают нормализованное отношение (НО) по формуле:

$$\text{НО} = \text{С} (1) \times \text{Б} (2) / \text{Б} (1) \times \text{С} (2) \times \text{К},$$

где К = 0,75–1,10.

В норме НО — более 0,7.

3. Определение резистентности фактора Va к активированному протеину С. Использовался набор реактивов фирмы «Технология-стандарт» (Россия). Суть метода заключается в том, что при резистентности фактора Va к протеину С антикоагулянтное действие протеина С снижено. Аналогично предыдущему методу рассчитывают нормализо-

ванное отношение. В норме оно превышает 0,8. Показатели НО ниже 0,8 свидетельствуют о резистентности фактора Va к действию протеина С.

Исследование фибринолитической активности крови:

1. Определение XIIa-калликреин-зависимого фибринолиза. Использовался набор реактивов фирмы «Технология-стандарт» (Россия). В основу метода положен факт ускорения лизиса эуглобулинов, полученных из обработанной каолином бедной тромбоцитами плазмы. Норма составляет 4–10 минут.
2. Определение спонтанного эуглобулинового фибринолиза. Использовался набор реактивов фирмы «Технология-стандарт» (Россия). Принцип метода заключается в определении времени спонтанного лизиса сгустка, получаемого из эуглобулиновой фракции плазмы при добавлении к ней раствора хлорида кальция. В норме

время спонтанного лизиса эуглобулинов составляет 180–240 минут.

Дабигатрана этексилат является прямым ингибитором тромбина. Назначали препарат с учетом рекомендаций производителя: применение начинали через 1–4 ч после завершения операции с приема 1 капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул (220 мг) однократно в сутки в течение последующих 10 дней. В двух наблюдениях после хирургического вмешательства по поводу центрального рака легкого устойчивый гемостаз не был достигнут, терапию начинали с приема 2 капсул (220 мг) однократно в сутки с третьих послеоперационных суток. Помимо дабигатрана всем больным применяли эластическое бинтование конечностей.

В ходе мониторинга показателей гемостаза в послеоперационном периоде нами были получены данные, представленные в табл. 1–3.

На фоне применения дабигатрана этексилата отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение тромбинового времени на 5-е ($p < 0,001$) и на 10-е сутки с начала лечения по сравнению с тромбиновым временем данной группы больных на момент проведения оперативного вмешательства. При исследовании АПТВ отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение до $40,3 \pm 4,1$ с на 10-е сутки от начала лечения. ПТИ достоверно ($p > 0,05$) снижался у больных на 5-е и 10-е сутки после начала приема дабигатрана. На фоне приема дабигатрана отмечалось также достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня фибриногена. Тромбиновое время, АПТВ и фибриноген на 10-е сутки с начала лечения дабигатрана приближаются к показателям верхней границы нормы.

При исследовании динамики показателей противосвертывающего звена системы гемостаза на фоне лечения дабигатраном (табл. 2) отмечено достоверное ($p < 0,001$) увеличение активности АТ III на 10-е сутки с начала применения, достоверное ($p < 0,001$) увеличение активности протеинов С и S уже на 5-е сутки с начала лечения и недостоверное ($p > 0,1$) снижение резистентности фактора Va к активированному протеину С. Активность АТ III не приблизилась к показателям физиологической границы нормы.

При проведении профилактики ТЭЛА у всех 22 больных отмечено достоверное ($p < 0,01$) увеличение фибринолитической активности крови, так как

время XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса на 5-е и 10-е сутки составило $12,89 \pm 3,57$ мин и $10,02 \pm 2,2$ мин соответственно. Фибринолитическая активность у данной группы больных, как и антикоагулянтная активность, достоверно ниже ($p < 0,0001$), чем показатели физиологической границы нормы.

Ни в одном случае мы не наблюдали клинических признаков ТЭЛА и других венозных осложнений. Также не было зафиксировано ни одного инцидента кровотечения. Всем больным с учетом их анамнеза было рекомендовано продолжить прием дабигатрана после выписки из стационара, двоим больным, имевшим эпизод ТЭЛА в анамнезе и признаки фибрилляции предсердий, прием препарата было предложено сделать пожизненным.

Обсуждение

Общеизвестно, что тромбин в процессе коагуляции превращает фибриноген в фибрин, угнетение активности тромбина препятствует образованию тромба. Дабигатран оказывает ингибирующее воздействие на свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

В проведенных нами исследованиях подтверждено антитромботическое действие и антикоагулянтная активность дабигатрана после приема внутрь. Показатели антитромбина III продемонстрировали статистически значимый прирост, а показатели эуглобулинового лизиса не пришли к значениям нормы, но уменьшились в 2 раза по сравнению с показателями на момент проведения операции.

Установлена прямая корреляция с накоплением дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (ТВ) в промежутке от 1 до 10 суток.

Результаты проведенных исследований в группе больных высокого риска ТЭЛА подтвердили сохранение параметров гемостаза и эквивалентность применения 110 мг дабигатрана этексилата через 1–4 часа после операции и последующей поддерживающей дозы 220 мг один раз в сутки в течение 6–10 дней для эффективного предупреждения ТЭЛА.

При проведении биохимического мониторинга показателей сыворотки

крови не было отмечено каких-либо статистически значимых изменений в показателях креатинина, мочевины, печеночных ферментов (трансаминаз, фосфатазы). Ни у одного из 22 больных не констатировано повышенной кровоточивости ран или признаков внутреннего кровотечения.

В ходе исследования была отмечена высокая комплаентность пациентов, которая обусловлена простотой применения препарата, отсутствием необходимости контроля показателей коагулограммы после выписки из стационара.

Выводы

Применение дабигатрана этексилата для профилактики ТЭЛА среди больных группы риска подтвердило антитромботическое действие и антикоагулянтную активность после приема препарата внутрь, что позволило предупредить ТЭЛА и другие венозные послеоперационные осложнения. Ни у одного больного в исследуемой группе не были отмечены кровотечения, признаки поражения печени или почек. ■

Литература

1. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. 2008; 29 (18): 2276–2315.
2. Snow V., Qaseem A., Barry P. et al. and the Joint American Academy of Family Physicians/American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians // *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146 (3): 204–210.
3. Segal J. B., Eng J., Tamariz L. J., Bass E. B. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism // *Ann Fam Med*. 2007; 5: 63–73.
4. Segal J. B., Streiff M. B., Hoffman L. V. et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline // *Ann Intern Med*. 2007; 146: 211–22.
5. Roy P. M., Colombei I., Durieux P. et al. Systematic review and metaanalysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism // *BMJ*. 2005; 331: 259.
6. Tapson V. F. Acute Pulmonary Embolism // *New England Journal of Medicine*. 2008; 358: 1037–1052.

Структурные изменения коронарных сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани (кросс-секционное наблюдение)

С. И. Аксенов*

Е. А. Лялюкова**, ¹, кандидат медицинских наук

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

Ю. Т. Игнатьев**, доктор медицинских наук, профессор

* ООО «Многопрофильный центр современной медицины «Евромед», Омск

** ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. У пациентов с дисплазией соединительной ткани часто регистрируются структурные особенности коронарных сосудов в виде высокой частоты аномалий и пороков развития и нередко сопровождаются наличием коронарного синдрома у молодых пациентов. Мультиспиральная коронароангиография является эффективным методом диагностики.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, аномалии коронарных сосудов.

Abstract. Such structural changes of coronary vessels as anomalies and malformations are frequently registered in patients with connective tissue dysplasia and often accompanied by coronary syndrome in young patients. Multispiral computer coronarography is an effective diagnostic method.

Keywords: connective tissue dysplasia, anomaly of coronary vessels.

О вероятности наличия аномалии коронарных сосудов должен помнить врач, независимо от его специализации. Особенно актуальным становится диагностический поиск такой патологии в случае наличия симптомов вазоспастического характера у лиц молодого возраста. Широкое использование визуализирующих методов диагностики, таких как мультиспиральная коронарография, позволяет своевременно диагностировать структурные изменения коронарных сосудов.

Целью настоящего исследования было оценить частоту структурных изменений коронарных сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Материалы и методы исследования

Исследовательская когорта — пациенты, находящиеся на диспансерном наблюдении по поводу дисплазии

соединительной ткани (31 пациент: 16 женщин, 15 мужчин) в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст $22,3 \pm 3,7$ года). Критерии включения пациентов в исследование: наличие «коронарных» болей в области сердца, признаков дисплазии соединительной ткани; добровольное информированное согласие пациента на участие в проведении исследования; согласие на обработку персональных данных. Критерии невключения пациентов в исследование: острый коронарный синдром в течение 3 месяцев до включения в исследование; острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 месяцев; тиреотоксикоз; аллергические реакции в анамнезе на рентген-контрастные препараты и препараты йода; острая и хроническая почечная недостаточность; беременность, кормление грудью. Мультиспиральная коронароангиография выполнена 31 пациенту на мультисрезовом компьютерном томографе (МСКТ) Aquilion-64 Toshiba и Definichion flash фирмы Siemens (256 срезов) с внутривенным болюсным контрастированием и кардиосинхронизацией в кау-

дальном направлении сканирования, начиная от дуги аорты до верхушки сердца с последующей реконструкцией и анализом изображений на рабочей станции.

Результаты исследования

Анализ клинических симптомов свидетельствовал о выраженных нарушениях субъективного статуса пациентов с дисплазией соединительной ткани, разнообразии клинических симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы (боли в области сердца, сердцебиения, «перебои» в работе сердца). При обследовании выявлялись выраженные скелетные проявления дисплазии соединительной ткани: килевидная деформация грудной клетки ($n = 10$), воронкообразная деформация грудной клетки ($n = 12$), сколиоз ($n = 15$), синдром «прямой спины» ($n = 13$), гиперкифоз грудного отдела позвоночника ($n = 18$), гиперлордоз поясничного отдела позвоночника ($n = 12$).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировались у всех пациентов с дисплазией соединительной ткани. При пальпации серд-

¹ Контактная информация:
Lyalykova@rambler.ru



ца выявлялось усиление верхушечного толчка. Границы сердца у большинства ($n = 17$) пациентов с дисплазией соединительной ткани «сужены» за счет вертикального («висячего») положения или смещены при выраженных деформациях грудной клетки ($n = 12$). При аускультации отмечалось усиление I тона на верхушке, усиление и расщепление II тона над легочной артерией. Над верхушкой выслушивался систолический шум, в большинстве случаев сочетающийся с внутрисистолическим щелчком. Кроме того, выслушивался «хордальный писк», «музыкальный», «вибрационный» шум средней интенсивности, занимающий 1/2 систолы. С высокой частотой регистрировались тахикардия ($n = 15$), нарушения ритма сердца ($n = 12$).

При проведении МСКТ-коронароангиографии у 9 (29,0%) из 31 паци-

ента с дисплазией соединительной ткани диагностированы структурные изменения коронарных сосудов (рис. 1): у одного пациента (3,2%) — аномалия отхождения артерий (отсутствие нормального отхождения огибающей артерии) (рис. 2, 3), у 4 (12,9%) — гипоплазия коронарных артерий (рис. 4), у 4 (12,9%) — аномалии расположения коронарных артерий с наличием «мышечных мостиков» (рис. 5).

Обсуждение полученных результатов

Исследование показало, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани с высокой частотой (29,0%) регистрируются анатомические особенности коронарных сосудов в виде высокой частоты аномалий и пороков развития.

По данным литературы, в популя-

вития коронарных сосудов составляет 0,5–4,9% [1, 2].

Регистрируемые у пациентов с дисплазией соединительной ткани аномалии и пороки развития следует трактовать в рамках понятия «дисплазия органа», которая представляет собой тотальную тканевую аномалию и неправильное формирование ткани в процессе эмбриогенеза, что способствует нарушению структурной организации на органном, системном, организменном уровне. По литературным данным, концентрические стенозы, гипоплазии сосудов ассоциируются с эластинопатиями — мутациями в гене ELN 130160 (локус 7g11.2), кодирующем синтез основного белка внеклеточного матрикса соединительной ткани — эластина, составляющего более 90% всей массы эластических волокон. В ряде случаев стенозы обусловлены мутациями фибулина-5 (белка, ответственного за развитие эластических волокон) [3].

Выявленные особенности коронарных сосудов имеют важное клиническое значение. Даже небольшие аномалии могут влиять на патогенез различных заболеваний и определять его прогноз. Топографические изменения венечных сосудов встречаются не очень часто и в большинстве случаев остаются незамеченными, обнаруживаясь только на аутопсии. Однако нельзя сказать, что это безобидное отклонение от нормы. Аномалии топографии

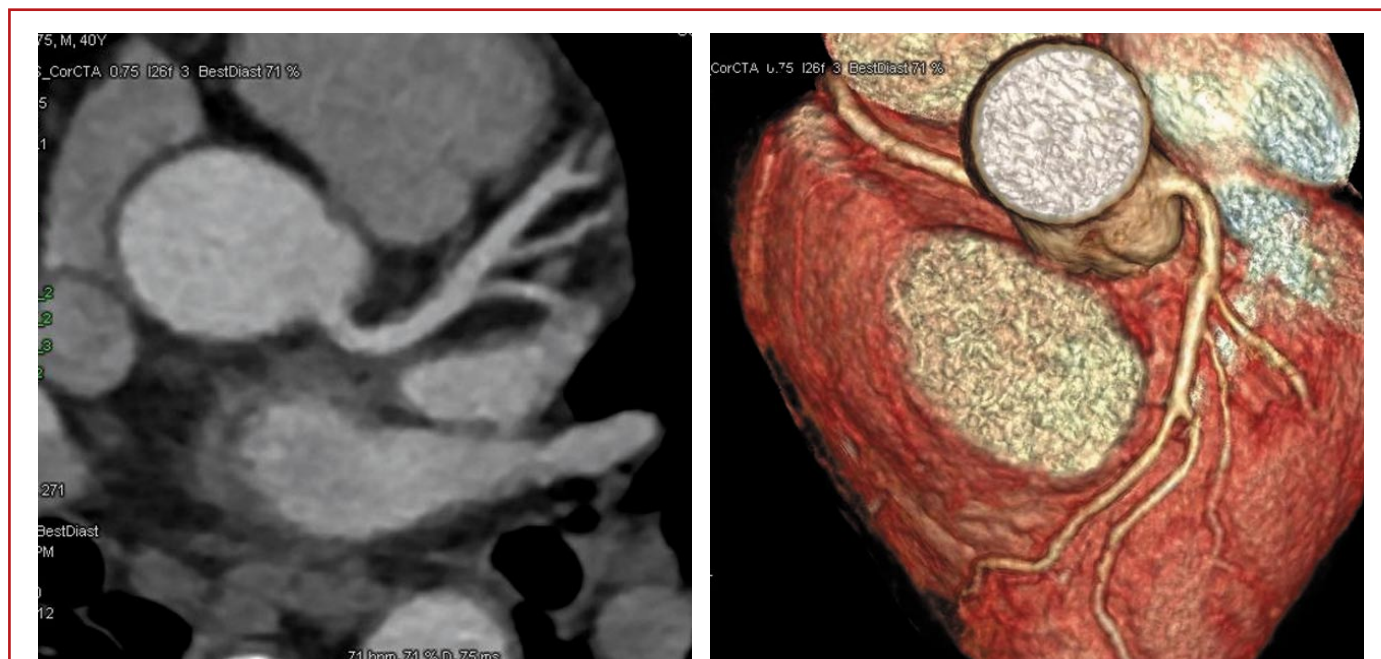


Рис. 2. Отсутствие нормального отхождения огибающей артерии

коронарных артерий нередко сопровождаются нарушениями коронарного кровотока.

По литературным данным, мышечные мостики коронарных артерий на коронарографиях обнаруживаются в 4,9% случаев [2]. Несмотря на то, что это, как правило, доброкачественная патология, ее наличие нередко ассоциируется с коронарным синдромом (стенокардией, инфарктом миокарда), желудочковой тахикардией, а также внезапной сердечной смертью. Риск того, что наличие «мостика» отразится на клиническом состоянии пациента, определяется длиной и толщиной этого «мостика» и соответственно тяжестью систолической компрессии артерии. При значительном «мостике» на данном участке венечной артерии может полностью прекращаться anterograde-ный кровоток в систолу и даже возникает ретроградный ток крови, что проявляется ишемической симптоматикой и может стать причиной внезапной смерти. Ишемия миокарда, инфаркт, внезапная сердечная смерть у молодых людей очень редко вызываются атеросклерозом, зачастую причиной такой патологии в юном возрасте становятся аномалии коронарных артерий, в том числе наличие мышечных мостиков.

Гипоплазия сосудов также в ряде случаев ассоциируется с наличием выраженных гемодинамических нарушений, особенно на фоне нагрузочных проб. Степень снижения кровотока прямо пропорциональна степени изменения диаметра сосуда. Известно, что уменьшение радиуса сосуда только на 10% обуславливает снижение кровотока на 35%, а уменьшение на 50% снижает объемный кровоток на 95% [4].

Заключение

Выявление фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани в сочетании с коронарным синдромом, при отсутствии данных за наличие атеросклероза у молодых людей должно служить основанием для проведения лучевых методов диагностики с целью исключения их аномалий, пороков развития коронарных сосудов. Мультиспиральная коронароангиография является эффективным методом для диагностики структурных изменений сосудов, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани.

Наличие аномалий и пороков развития коронарных сосудов может служить причиной стенокардии, инфаркта миокарда, желудочковой тахикардии и вне-

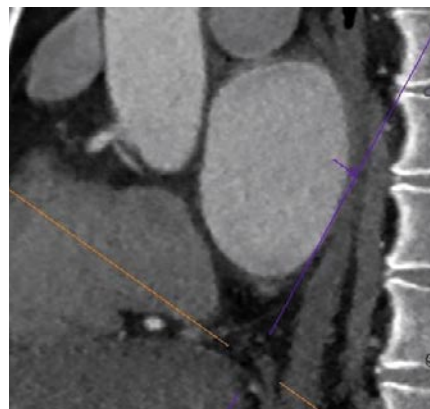


Рис. 3. Отхождение огибающей артерии от правой коронарной артерии

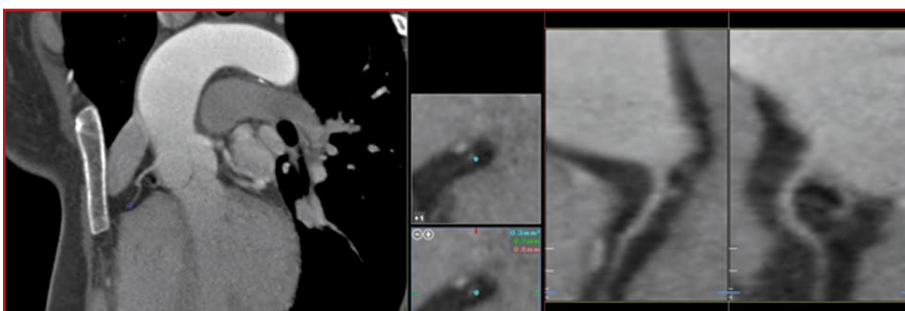


Рис. 4. Гипоплазия правой коронарной артерии

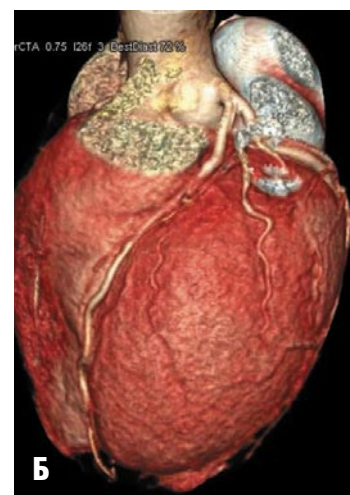
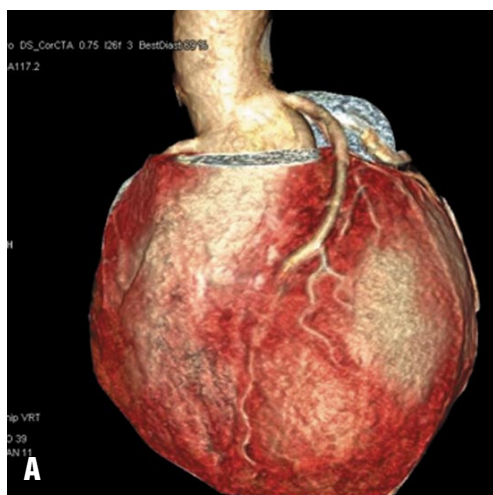


Рис. 5. А) Мышечный мостик с средней трети передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; Б) мышечный мостик в проксимальном отделе передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

запной смерти, поэтому все пациенты с указанными структурными изменениями и их клиническими проявлениями должны находиться под динамическим врачебным контролем. ■

Литература

1. Mohnenkamp S. et al. Update on Myocardial Bridging // *Circulation*. 2002; 106: 2616–2622.
2. Мазур Н.А. Факторы риска внезапной карди-

альной смерти у больных молодого возраста и меры по профилактике // *Русский медицинский журнал*. 2003. Т. 11, № 19. С. 1077–1079.

3. Гембицкая Т.Е., Ковалева Л.Ф., Ляпина Е.А. Эмфизема легких у больной с синдромом вялой кожи (cutis laxa) // *Consilium medicum*. 2008. № 10. С. 129–133.
4. Цвибель В. Ультразвуковое исследование сосудов / Пер. с англ. под общ. ред. В.В. Митькова. ВИДАР, 2008. 608 с.

Обоснованное назначение комбинированной терапии (на примере артериальной гипертензии) как задача клинического фармаколога

А. С. Скотников*,¹, кандидат медицинских наук

М. Г. Селезнёва**

М. А. Хамурзова***

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

** ГБУЗ ГКБ № 5 ДЗМ, Москва

*** ГБУЗ ГП № 6 филиал № 2 ДЗМ, Москва

Резюме. Рассмотрены подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии, принципы комбинирования гипотензивных препаратов, в том числе у коморбидных пациентов, применение фиксированных комбинаций, содержащих в своем составе сбалансированные дозы лекарственных веществ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, коморбидность, профилактика осложнений.

Abstract. The approaches to arterial hypertension combined therapy, principles of combining hypotensive preparations, including comorbid patients, were considered, as well as application of fixed combinations containing well-balanced doses of drug substances.

Keywords: arterial hypertension, combined therapy, comorbidity, prevention of complications.

Комбинированная гипотензивная терапия на протяжении последних нескольких лет является одним из методов лечения артериальной гипертензии (АГ) и рекомендована Европейским [1] и Российским [2] гипертензиологическими обществами в качестве более весомой и эффективной альтернативы монотерапии данного заболевания.

Зарубежными и отечественными экспертами на основании результатов масштабных клинических исследований сформулированы и популяризованы законы рациональной комбинаторики основных и дополнительных классов антигипертензивных лекарственных средств, которые «взяты на вооружение» работниками практического здравоохранения и активно используются последними в их рутинной деятельности.

Основными принципами комбинирования гипотензивных препаратов являются: потенцирование гипотензивного эффекта одного вещества другим; расширение спектра органопротекции, так актуальной в связи с поражением при АГ ряда органов-мишеней (ПОМ); синергизм плейотропных влияний; а также максимально полное торможение фундаментальных «китов» патогенеза АГ, а именно: симпатической нервной системы (СНС),

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и натрий-объем-зависимого механизма повышения артериального давления (АД).

К многокомпонентной гипотензивной терапии коморбидного больного АГ, страдающего как от самих заболеваний, так и от сопряженных с ними проблем вынужденной полифармации и низкого комплайенса на фоне социальной незащищенности, можно относиться двояко. Многие крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ) уверяют врачебное сообщество в целесообразности раннего назначения и единовременного приема больным АГ двух-трех гипотензивных агентов, опосредованно через достижение целевых значений АД и нормализацию его составляющих (САД, ДАД, ПАД, ВАД и т. д.), направленных на улучшение прогноза пациентов [3].

Однако в настоящее время у большинства больных АГ присутствуют еще три-четыре «сосудистых» нозологии и имеется столько же сопутствующих соматических заболеваний. Закономерно, что такому пациенту высокого сосудистого риска — шестидесятичетырехлетнему мужчине с длительным стажем интенсивного курения, страдающему тяжелой артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и осложненным сахарным диабетом 2-го типа (АГ + сахарный диабет (СД) + ишемическая болезнь сердца (ИБС) + хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

+ доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)), при равноправном и равнопристальном подходе к каждой из болезней, внимательный терапевт, понимающий, что удельный вес данных заболеваний и их осложнений в прогнозе больного не менее значим, чем лепта, вносимая АГ, назначит более десяти медикаментов, сбалансированно и комплексно воздействующих на отдельные нозологии в структуре представленной коморбидности.

Назначит и в очередной раз ужаснется вынужденной полипрагмазии и невозможности пожилого человека соблюдать эти рекомендации, в которых только антигипертензивные препараты (иАПФ/БРА + БКК + ТД + БАБ) заполнили суточную раскладку лекарств практически наполовину. Выполняя предписания по гипотензивной терапии (более 8 классов лекарств, более 40 международных непатентованных наименований (МНН)) врач ограничит пациента в антитромботических (более 5 классов, более 15 МНН), антитромбоцитарных (более 6 классов, более 20 МНН), гиполипидемических (более 7 классов, более 20 МНН), сахароснижающих (более 10 классов, более 40 МНН), обезболивающих (более 12 классов, более 50 МНН), антибактериальных (более 10 классов, более 60 МНН) и прочих (бронхолитических, антацидных, антиаритмических, седативных и т. д.) препаратах, не говоря уже про цитопротекторы и электролиты.

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

Таким образом, налицо вытеснение из схем лечения палитры жизненно важных медикаментов, действие которых направлено на предотвращение и/или компенсацию массы других социально значимых заболеваний в клинике внутренних болезней (СД, ХОБЛ, язвенная болезнь желудка (ЯБЖ), деформирующий остеоартроз (ДОА) и т. д.).

...Или не ужаснется и пустит ситуацию на самотек, суммировав через запятую рекомендации специалистов из различных областей медицины, назначивших на многочисленных консультациях «свои» медикаменты в соответствии со «своими» метаанализами и рекомендательными документами. В этом случае лечение будет состоять уже из двадцати (первоочередных и второстепенных) медикаментов, отменить которые самостоятельно по объективным и субъективным причинам терапевту не представится возможным. Любому обывателю подозрительна целесообразность и сомнительно соотношение польза/риск данной терапии, однако именно в состоянии такой агрессивной полипрагмазии и находится большинство больных сочетанной патологией.

Как показывает практика, наибольшие трудности, возникающие сегодня во врачебном сообществе, связаны не с диагностическим процессом, а с выбором нужного лекарственного препарата и его формы. Зачастую врач любой специальности не знает всех тонкостей, используемых им «инструментов-медикаментов» и не видит разницы между ними — он категорично стремится к достижению основного целевого показателя при помощи того, что есть в аптеке, в укладке, в льготном списке и т. д., прикрывая свою неосведомленность понятием «класс-эффекта», а нежелание осведомиться — дефицитом времени и административными препонами.

В сложившихся условиях обилия заболеваний, в реалиях изолированного подхода к каждому из них, а также в бытность широкого назначения медикаментов и недостаточности их суммарной эффективности, обусловленной межлекарственными взаимодействиями и особенностями фармакокинетики, современный лечебный процесс нуждается в присутствии клинического фармаколога (лаборатории/отделения клинической фармакологии), а также в модернизации лекарственного формуляра, путем сокращения спектра и объема устаревших медикаментов; включения в него дополнительных МНН внутри одного фармакологического класса, а также фиксированных комбинаций.

По мнению авторов настоящей статьи, основная миссия, привносимая данной службой в повседневную работу отдельного лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), должна заключаться не только в констатации нежелательных явлений проводимого лечения и не столько в участии в формировании формуляров лекарственных средств, сколько в основной методологической работе, направленной на рационализацию фармакотерапии в зависимости от коморбидного статуса схожих когорт больных. Иными словами, клинический фармаколог, ориентированный в доказательной медицине, нужен терапевту, хирургу, реаниматологу и другим смежным специалистам, чтобы помочь последним в вопросах индивидуального выбора и грамотного (в аспектах эффективного и сбалансированного назначения медикаментов без вреда для состояния здоровья пациента) комбинирования препаратов у конкретных больных. Фармакоэкономические результаты подобной модернизации не заставят себя ждать и отразятся на времени достижения законченных случаев успешного лечения, а также на их количестве в течение отчетного периода.

Несомненными преимуществами разносторонних фиксированных комбинаций в терапии коморбидных больных являются, прежде всего, ощутимое повышение приверженности пациента к лечению, улучшение его переносимости и возможность привнести в него дополнительные медикаментозные агенты за счет уменьшения числа таблеток и прочих лекарственных форм, принимаемых пациентом в течение суток. Фармакоэкономическая выгода для ЛПУ и больного аксиоматична.

Кроме того, применение фиксированных комбинаций, содержащих в своем составе сбалансированные дозы лекарственных веществ, не взаимодействующих между собой на различных уровнях, освобождает врача от очевидных сомнений в правильности своих назначений с позиции безопасного сочетания данных медикаментов. Разработчики фиксированных комбинаций также продумали за клинициста, как нивелировать вероятные побочные эффекты одного препарата присоединением другого без потери потенцирования их основного действия (классические примеры — БКК + иАПФ; АСК + MgOH). Между тем выбор фиксированной комбинации — не всегда банален и прост, т. к. при широком ассортименте большей части фармацевтического рынка трудно определить лекарственные компоненты, удовлетворяющие

«потребностям» коморбидного больного в отдельных аспектах лечения, а потому подход к нему должен быть обоснованным в деталях, научно доказанным и взвешенным до мелочей.

Рассмотрим вышеизложенные постулаты на примере АГ и ее комбинированной терапии. В аптеках крупных многопрофильных стационаров обязательно присутствуют представители различных классов антигипертензивных средств, порядка 90% которых представлены в изолированном виде, и лишь около 10% — фиксированными комбинациями, состоящими максимум из двух компонентов (самый частый пример — иАПФ или БРА + БКК или ТД, реже — БАБ + БКК).

Однако на деле выходит, что коморбидный больной АГ, нуждающийся в назначении иАПФ, БКК, БАБ и ТД, только для коррекции АД будет вынужден ежедневно принимать четыре таблетки (вместо двух) утром и, как минимум, две (вместо одной) — вечером. Уже на этом этапе пациент начинает путаться в лекарствах, а впереди еще не менее важный прием статинов, бронхолитиков, антиагрегантов, а также сахароснижающих и обезболивающих средств в рамках терапии ИБС, ХОБЛ, СД, ДОА и других его заболеваний. Если чуть раньше ужасался врач, то теперь настала очередь больного — в стационаре поможет врач или медицинская сестра, а кто поможет дома?

Обращает на себя внимание факт отсутствия в большинстве лекарственных формуляров тройных комбинаций, притом что в жизни они существуют, известны медицинской общественности и признаны рациональными (БРА + БКК + ТД; иАПФ + БКК + ТД; иАПФ + БАБ + ТД). Более того, все чаще и чаще в их состав входят дополнительные медикаментозные агенты, чье действие направлено не столько на сиюминутное достижение основного эффекта, сколько на улучшение долгосрочного прогноза больного и компенсацию сателлитных (независимых, но фактически подчиненных основному заболеванию) состояний. Среди четырех- и пятикомпонентных фиксированных комбинаций известны такие сочетания, как: лозартан + амлодипин + гидрохлортиазид + фолиевая кислота + симvastатин (Великобритания, 2008); рамиприл + атенолол + гидрохлортиазид + ацетилсалициловая кислота + симvastатин (Индия, 2009); лизиноприл + амлодипин + розувастатин (Венгрия, 2015).

Одним из современных многокомпонентных низкодозовых отечественных средств, направленных на уменьшение феномена полипрагмазии, повышение комплаенса и улучшение прогноза коморбидных больных

АГ, является препарат Гипотэф, содержащий в своем составе такие изученные и зарекомендовавшие себя классические «ингредиенты» терапии сердечно-сосудистого континуума, как эналаприл, метопролол, тартрат и индапамид. Уникальность данного препарата и неподдельный интерес к нему в аспекте коморбидности связаны не только с гипотензивным влиянием, но и с его органопротективными эффектами и способностью к комплексной цитопротекции, в т.ч. нейропротекции, привносимой таким эффективным церебральным вазодилататором, как винпоцетин.

Эналаприл известен с 1980 г. — он синтезирован вторым среди иАПФ — после открытия каптоприла. Его стартовая доза 5 мг, принимаемая 1–2 раза в день, во многих случаях является адекватной для лечения неосложненной мягкой или умеренной АГ (1–2 степени). Достаточный гипотензивный эффект эналаприла показан еще в исследованиях STOP-Hypertension 2 и ANBP 2, показавших, что начальное лечение АГ с помощью монотерапии эналаприлом у пожилых пациентов более предпочтительно с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых катастроф, в сравнении с монотерапией гидрохлоротиазидом, при одинаковой степени воздействия на уровень АД. При этом наиболее четко преимущества эналаприла прослеживались у пациентов-мужчин [4, 5].

С другой стороны, эналаприл обладает мощными органопротективными свойствами, которые не связаны с его антигипертензивным действием. Доказано, что эналаприл снижает пред- и постнагрузку на миокард, предотвращает и приводит к обратному развитию гипертрофию левого желудочка, стенок артерий и артериол. Эналаприл при длительном применении способствует повышению фракции выброса левого желудочка без оказания существенного влияния на минутный объем и частоту сердечных сокращений. По способности контролировать АД эналаприл является «золотым стандартом» среди всех иАПФ [6].

Многочисленные исследования эналаприла доказали его способность предотвращать развитие толерантности к нитратам и потенцирование их вазодилатирующего действия; уменьшать задержку жидкости и натрия в организме, усиливать почечный кровоток, снижать внутриклубочковую гипертензию, замедлять развитие гломерулосклероза и снижать риск развития почечной недостаточности, а также продемонстрировали его антиаритмический эффект [7].

В исследовании PRACTICAL назначение эналаприла в течение первых 24 часов от начала развития клиники инфаркта миокарда (ИМ) с признаками нарушения сократимости привело к увеличению фракции выброса на 45–47% [8]. Это может быть объяснено высокой тропностью эналаприла к эндотелию сосудов и ангиотензинпревращающему ферменту сосудистой стенки и рядом его вазопротективных механизмов, среди которых: уменьшение явлений эндотелиальной дисфункции за счет подавления вазоконстрикции и повышения выработки эндотелий-релаксирующего фактора NO; антипролиферативное и антимиграционное действие в отношении гладкомышечных клеток, моноцитов и нейтрофилов; антитромбоцитарный эффект; усиление эндогенного фибринолиза и другие проявления дозозависимой плейотропии. Кроме того, в рамках исследования SLIP у эналаприла был выявлен антиатерогенный эффект — снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также достоверный антиангинальный эффект у пациентов с ИБС [9].

В исследованиях PRESERVE, CATCH при длительном применении эналаприл показал уменьшение степени гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и замедление темпов его дилатации. Он доказал, что способен предотвращать прогрессирование сердечной недостаточности, посредством уменьшения постнагрузки на миокард в результате снижения периферического сосудистого сопротивления и АД; снижения адренергической стимуляции миокарда, опосредованной ангиотензином II; снижения трофического влияния ангиотензина II на структуры миокарда и синтез коллагена; уменьшения пролиферации фибробластов в миокарде [10, 11].

Отдельное направление применения эналаприла у «сосудистых» больных связано с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Эналаприл в дозах 5–40 мг/сутки улучшает качество жизни и прогноз у пациентов с любой выраженностью декомпенсации. Исследования SOLVD prevention, V-HeFT-II, SOLVD treat и CONSENSUS-I продемонстрировали достоверное значимое (27–40%) снижение смертности в сравнении с группами плацебо [12–14]. Можно считать доказанным то, что эналаприл снижает летальность у пациентов с застойной ХСН, при этом не оказывая влияния на уровень глюкозы крови и другие показатели метаболизма (исследование ABCD) [15].

Однако, как и другие представители иАПФ, эналаприл способен вызывать

сухое покашливание, частота развития которого не превышает 8–9%, приводя к отмене препарата в 3,6% случаев (исследование SPICE) [16].

Таким образом, эналаприл в составе препарата Гипотэф вносит основной вклад в гипотензивный эффект, а также обеспечивает уверенную кардио- и ангиопротекцию, что лежит в основе лечения, профилактики и реабилитации больных левожелудочковой ХСН, реноваскулярной АГ, перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС), СД и метаболическим синдромом.

Вторым компонентом препарата является метопролол тартрат — кардиоселективный β_1 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, с незначительным мембраностабилизирующим действием, принадлежащий к группе жирорастворимых лекарственных средств [17].

Вследствие низкой растворимости в воде метопролол содержится в составе лекарственных препаратов в виде соли. Обычные таблетированные формы метопролола с немедленным высвобождением (IR — Immediate Release) содержат его хорошо растворимый тартрат (растворимость в воде > 700 мг/мл при 37 °C), в то время как формы метопролола с замедленным (SR — Sustained Release) и контролируемым высвобождением (CR — Controlled Release) — менее растворимые соли (фумарат и сукцинат, соответственно с растворимостью в воде ~300 мг/мл) [18].

Эффективность метопролола тартрата по влиянию на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АГ, ИБС и ХСН показана в ряде крупных плацебо-контролируемых исследований и не вызывает сомнений.

Сравнительные исследования двух форм метопролола немногочисленны. В рандомизированном двойном слепом исследовании показано, что терапия метопролола сукцинатом CR/XL (100 мг/сут) позволяет достичь целевого АД у 85% больных с АГ, что достоверно не отличается от такового у пациентов, достигших целевых уровней АД при лечении метопролола тартратом IR (100 мг/сут в два приема). Различны лишь время сохранения гипотензивного эффекта и скорость его наступления [19].

Исследование MAPHY продемонстрировало влияние метопролола на снижение риска развития коронарных катастроф (на 24%) и внезапной смерти (на 30%). Общая смертность у пациентов в группе метопролола оказалась на 48% ниже, чем в группе гидрохлоротиазида [20].

Исследование MDC открыло выраженную тенденцию к снижению уровня летальности на 34% у больных дилатационной кардиомиопатией, ставшей причиной тяжелой ХСН. Метопролол достоверно снизил количество госпитализаций и улучшил качество жизни по сравнению с группой плацебо [21].

Кроме того, метопролол является β -адреноблокатором для всех этапов лечения больных острым коронарным синдромом. Предпосылками для назначения β -адреноблокаторов в остром периоде ИМ являются: уменьшение потребности миокарда в кислороде, защита миокарда от избытка катехоламинов, перераспределение кровотока от эпикардиальных к субэндокардиальным отделам, снижение частоты развития желудочковых аритмий, возможно повышение порога фибрилляции, снижение частоты возникновения разрывов миокарда, а также снижение частоты развития повторной ишемии и распространение зоны некроза [22].

При внутривенном введении метопролол снижает потребность миокарда в кислороде, что приводит к уменьшению степени ишемии [23]. В исследованиях на животных с созданием экспериментального острого инфаркта миокарда раннее введение метопролола было достоверно связано со снижением объема некротизированного миокарда, восстановлением локальной и глобальной сократимости в течение месяца после инфаркта миокарда [24].

Так, в исследовании MIAMI в результате двукратного внутривенного введения метопролола в суммарной дозе 15 мг, а затем перорально 200 мг в сутки у пациентов с ОКС, получающих данный β -блокатор, отмечалось достоверное уменьшение частоты жизнеугрожающих желудочковых аритмий, а также других наджелудочковых аритмий, в том числе мерцательной аритмии. Проведенное исследование показало, что метопролол в дозе 200 мг/сут снижает уровень смертности у больных острым ИМ с высоким риском осложнений на 29% [25].

В исследовании LAPIS доказано, что метопролол, введенный внутривенно еще на догоспитальном этапе, приводит к достоверно более редкому выявлению поздних желудочковых потенциалов у больных с фракцией выброса 40% и достоверно уменьшает размеры инфаркта миокарда [26].

Исследование TIMI IV показало, что раннее назначение метопролола сопровождалось значимым снижением частоты возникновения рецидивирующих инфарктов миокарда и ранней постинфарктной стенокардии. Кроме того, при раннем

назначении метопролола отмечена тенденция к снижению частоты геморрагических инсультов после применения тромболитической терапии ОКС алтеплазой [27].

В исследовании GMT к концу третьего месяца после ОКС метопролол снизил уровень летальности среди больных высокого риска после ИМ на 45%. Различия сохранялись и даже стали несколько более значимыми через год после ОКС. Особенно эффективным метопролол был у пациентов с сердечной недостаточностью. При этом как метопролола тартрат, так и метопролола сукцинат ассоциировались с одинаковым и значимым снижением смертности больных, перенесших ИМ, на протяжении 5 лет [28].

Таким образом, метопролола тартрат в составе препарата Гипотэф гарантирует дополнительный гипотензивный эффект, а также вносит основную лепту в уменьшение явлений ишемии. Метопролол обладает опосредованной нейропротекцией, связанной с контролем над мерцательной аритмией, с которой связан большой риск развития кардиоэмболического инсульта, уменьшением стрессовых реакций, нейтрализацией катехоламинов, способствующих нормальному мозговому кровоснабжению, антиагрегационным эффектом, уменьшением инсулинорезистентности, улучшением когнитивных функций.

Третьим компонентом препарата является индапамид — производное хлорбензамида, диуретик второго поколения, оказывающий значительное натрий- и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности, тем самым в большей степени напоминающий петлевой диуретик.

Индапамид увеличивает натрийурез, устраняя избыточное содержание натрия в сосудистой стенке, а также действует как периферический вазодилататор. Первичный вазодилатирующий эффект связан с регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также с усилением синтеза простагландина E₂, вырабатываемого почками, и простаглицлина, вырабатываемого эндотелиальными клетками сосудов [29].

Кроме несомненного мягкого мочегонного действия, индапамид обладает самостоятельным выраженным гипотензивным эффектом, позволяющим применять его в виде монотерапии у пациентов с начальными проявлениями АГ, а также доказанной комплексной нейропротекцией, которая связана с липофильностью препарата (длительность эффекта и «вездесущность»), блокадой кальциевых каналов (влияние на вари-

бельность АД), стимуляцией синтеза простагландинов I₂, E₂ (вазодилатация), агонизмом в отношении калиевых каналов (эффективность диастолы).

Исследование X-CELLENT продемонстрировало, что применение индапамида приводит к выраженному снижению пульсового АД и улучшению функции эндотелия, а также открыло его безопасность в отношении липидного и углеводного обменов [30].

Результаты исследования LIVE доказали, что у больных мягкой и умеренной АГ с ГЛЖ индапамид приводит к ее выраженному регрессированию [31]. В исследовании NESTOR получено подтверждение выраженной антигипертензивной активности, метаболической нейтральности и нефропротективного действия индапамида, а также была впервые показана способность индапамида существенно (на 35%) уменьшать микроальбуминурию в ночной порции мочи у больных АГ и СД 2-го типа [32].

В исследовании PATS достоверное снижение АД сопровождалось значимым снижением риска повторного фатального и нефатального инсульта, что явилось основанием для введения в официальные рекомендации показания к применению тиазидоподобных диуретиков с целью вторичной профилактики инсультов [33].

В исследовании HYVET под действием индапамида показано снижение повышенного АД у лиц старше 80 лет, а также значительное снижение общей смертности, частоты фатального инсульта и сердечной недостаточности, а следовательно, и улучшение прогноза больных [34].

Кроме исследований индапамида, применяемого в монотерапии, его органопротекцию и роль в качестве жизни и прогнозе больных доказали такие крупные исследования комбинированной терапии АГ, как PROGRESS [35], ADVANCE [36], PICHEL [37] и PREMIER [38].

Таким образом, индапамид в составе препарата Гипотэф повышает его профиль безопасности, нивелируя потенциально возможные побочные эффекты иАПФ и поддерживая метаболический нейтралитет (углеводный и липидный метаболизм) препарата, оказывая при этом мощные церебро-, кардио- и нефропротективные эффекты, а также благоприятно воздействуя на ДАД, жесткость артерий, межвитную вариабельность АД, а следовательно, на прогноз больных.

Последним хронологически, но одним из первых по значимости компонентом препарата является винпоцетин — доказанный (за весь период использования

винпоцетина в клинической практике было проведено свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более 30 000 пациентов) высокоэффективный первичный и вторичный нейропротектор, а также ноотроп, применяемый в основном в плановых хронических ситуациях и с целью профилактики [39].

Винпоцетин обладает достоверным действием на церебральный метаболизм глюкозы и кровоток [40, 41], характеризуется хорошо известными сосудистыми и реологическими эффектами, в том числе снижением величины церебрального сосудистого сопротивления, а также позитивными изменениями способности деформироваться эритроцитов и агрегантных свойств тромбоцитов [42, 43].

Основным механизмом действия винпоцетина на мозговой кровоток является его антивазоконстрикторное влияние. Данный эффект реализуется в основном благодаря блокированию сосудистых норадренергических реакций. В ряде многочисленных наблюдений (в т. ч. в РФ) отмечается, что препарат способен перераспределять и усиливать кровообращение в ишемизированных участках головного мозга без эффекта «обкрадывания» интактных областей. Винпоцетин увеличивает утилизацию глюкозы, кислорода и темпы синтеза аденозинтрифосфата в ткани мозга. Наряду с описанными механизмами действия, препарат также уменьшает и агрегационную способность тромбоцитов. Данный эффект связан с повышением образования внутриклеточного цАМФ, который опосредует молекулярные эффекты действия простаглицлина на тромбоциты [44]. Кроме того, винпоцетин значительно влияет на мнестико-интеллектуальные функции, улучшая когнитивные процессы у большинства коморбидных больных [45], в связи с чем препарат входит в международные клинические стандарты ведения больных когнитивными нарушениями.

Таким образом, винпоцетин в составе препарата Гипотэф посредством вышеописанных механизмов цитопротекции вносит свой весомый вклад в профилактику (первичную и вторичную), прежде всего, церебральных катастроф, а также подготавливает головной мозг к вероятной ишемии, улучшая при этом ее переносимость.

В заключение еще один важный момент. Безусловно, зарубежный опыт успешного применения отдельных компонентов препарата не вызывает сомнений, однако Гипотэф, будучи сравнительно молодым лекарством, пусть и состоящим из масти-ных и «матерых» агентов, имеет и первые

доказательства собственной эффективности и безопасности.

Главным из них, является недавняя работа А.Г. Евдокимовой и Ж.М. Сизовой. Дизайн этого исследования подразумевал сравнение эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратом Гипотэф с данными показателями монотерапии его отдельными компонентами: 25 мг метопролола тартрата (Эгилок) и 5 мг эналаприла (Ренитек). Исследователи показали высокую антигипертензивную активность препарата Гипотэф, лечение которым большой выборки больных обеспечивало стабильный и равномерный антигипертензивный эффект в течение 24 часов и оказывало многоплановое корригирующее влияние на суточный профиль АД. В настоящем исследовании также было доказано снижение среднесуточного уровня САД и ДАД, нагрузки давлением, вариабельности АД и ЧСС. Эффективность лечения составила от 77% до 92%. Анализ безопасности свидетельствовал о том, что по переносимости изучаемый препарат, применяемый 1 или 2 раза в сутки, не уступал своим отдельным компонентам и был удобен в применении [46].

Ведутся и дальнейшие работы по его исследованию, в т. ч. в отношении влияния ранней фармакологической органопротекции на развитие осложнений артериальной гипертензии в условиях низкой приверженности к лечению.

На ранних стадиях АГ у пациентов с высоким риском развития ее осложнений для длительной терапии необходимо выбирать гипотензивные препараты, обладающие достаточным гипотензивным эффектом уже при назначении низких доз (профилактика гипотонии и минимизация нежелательных явлений лечения), а также максимально выраженными органопротективными свойствами.

Таким образом, идеальными клинико-фармакологическими нишами препарата Гипотэф являются: гипертоническая болезнь I–II стадии, АГ 1–2 степени (а также вторичная АГ 1–2 степени (реноваскулярная, гипертиреоз)) у пациентов с нетяжелой ИБС при наличии ХСН I–II ФК NYHA и ХИГМ (хроническая ишемия головного мозга) (в т. ч. последствиями ОНМК), а также рафинированная АГ 1–2 степени (высокоэффективная превентивная терапия осложнений АГ). Целесообразность его использования в амбулаторной и стационарной практике, а также в условиях дневного стационара аргументирована реальными терапиями, аспектами клинической фармакологии и законами коморбидности. ■

Литература

1. Европейские рекомендации по терапии артериальной гипертензии 2013 // *Journal of Hypertension*. 2013; 31 (7): 1281–1357.
2. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2013.
3. Wald D. S., Law M., Morris J. K. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials // *The American Journal of Medicine*. 2009; 122, 290–300.
4. Lindholm L. H., Hansson L. Swedish trial in old patients with hypertension 2 (STOP-Hypertension 2) // *Blood Press*. 1996. Vol. 5. P. 300–304.
5. Wing L. M., Reid C. M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // *N Engl J Med*. 2003; 348: 583–592.
6. Сиренко Ю. Н. Эналаприл в кардиологии и терапии: стандарт эффективности и безопасности среди ингибиторов АПФ // Газета «Новости медицины и фармации». 2011, 13–14, 376–377.
7. Fonarow G. C., Stough W. G., Abraham W. T. et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry // *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (8): 768–777.
8. Foy S. G., Crozier I. G., Turner J. G. et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the «PRACTICAL» study) // *Am J Cardiol*. 1994, Jun 15; 73 (16): 1180–1186.
9. Libretti A., Catalano M. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP study // *Drugs*. 1993; 46 Suppl 2: 16–23.
10. Palmieri R. B., Sharpe N. et al. Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement // *N Engl J Med*. 2001; 344 (5): 383–390.
11. Cuspidi C., Muiesan M. L., Valagussa L. et al. Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy // *Lancet*. 2002; 362: 759–766.
12. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group // *N Engl J Med*. 1987 Jun 4; 316 (23): 1429–1435.
13. Johnson G., Carson P., Francis G. S., Cohn J. N. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on the reduction of mortality by enalapril. Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure (V-HeFT II). V-HeFT VA Cooperative Studies Group // *Circulation*, 1993. V. 87. № 6. P. V132–V139.
14. Dries D. L., Exner D. V., Gersh B. J. et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. // *JACC*. 1998. V. 32. № 3. P. 695–703.
15. Estacio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. R. et al. The

- effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension // *N Engl J Med.* 1998, Mar 5; 338: 645–652.
16. Granger C.B., Erti G., Kuch J. et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Am Heart J.* 2000; 139: 609–617.
 17. Clissold S.P., Brogden R.N. Metoprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorder // *Drugs.* 1986; 31 (5): 376–342.
 18. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Метопролола суцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата // *Фарматека.* 2006; 19: 14–19.
 19. Carruthers G., Shearer R., Taylor W., Moore M. A comparison of a controlled release (CR/XL) formulation of metoprolol, once daily, with conventional metoprolol tablets, twice daily? In mild to moderate hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* 1990. № 30. P. 61.
 20. Tuomilehto J., Berglund G. Primary prevention of sudden cardiac death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study // *Am J Hypertens.* 1991; 4: 151–158.
 21. Bristow M.R., Swedberg K. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group // *Lancet.* 1993; 342: 1441–1446.
 22. Затеищikov Д.А., Затеищikova A.A. Метопролол в лечении острого коронарного синдрома // *Русский медицинский журнал.* 2008, № 16, с. 1054.
 23. Billinger M., Seiler C., Fleisch M. et al. Do beta-adrenergic blocking agents increase coronary flow reserve? // *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38 (7): 1866–1871.
 24. Ibanez B., Prat-González S., Speidl W.S., Vilahur G., Pinero A., Cimmino G., García M.J., Fuster V., Sanz J., Badimon J.J. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance // *Circulation.* 2007; 115: 2909–2916.
 25. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial // *European Heart Journal.* 1985, 6, 199–226.
 26. Santarelli P., Lanza G.A., Biscione F. et al. Effects of thrombolysis and atenolol or metoprolol on the signal-averaged electrocardiogram after acute myocardial infarction. Late Potentials Italian Study (LAPIS) // *Am J Cardiol.* 1993; 72: 52531.
 27. Roberts R., Rogers W.J. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI IIB study) // *Circulation.* 1991; 83: 422–437.
 28. Herlitz J., Waagstein F., Lindqvist J. Effect of metoprolol on the prognosis for the patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial) // *Am. J. Cardiol.* 1997, № 13, 40J–44J.
 29. Ambrosioni E. Low-dose antihypertensive therapy with 1,5 mg SR Indapamide: results of randomized double-blind controlled studies // *J. Hypertens.* 1998, 19, p. 1677–1684.
 30. London G., Schmiede R., Calvo C. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study // *Am J Hypertens.* 2006; 19 (1): 113–121.
 31. Gosse P., Sheridan P., Zannad F. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study // *J. Hypertens.* 2000, 18, 1465–1475.
 32. Marre M., Puig J.G., Kokot F. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study // *J. Hypertens.* 2004, 22, 1613–1622.
 33. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result // *Med. J. (Engl.).* 1995, 108 (9), 710–717.
 34. Feigin V., Ratnasabapathy Y., Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? // *J. Neurol. Sci.* 2005; 229230: 1515.
 35. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* 2001; 358: 10331041.
 36. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2007; 370: 829840.
 37. Dahlöf B., Gosse P., Guéret P., Dubourg O., de Simone G., Schmieder R., Karpov Y., García-Puig J., Matos L., De Leeuw P.W., Degaute J.P., Magometschnigg D. PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study // *J Hypertens.* 2005; 23 (11): 2063–2070.
 38. Mourad J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving endorgan protection in hypertensive patients // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (9): 2271–2280.
 39. Bonoczk P., Gulyas B., Adam-Vizi V., Nemes A., Karpatt E., Kiss B. et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine // *Brain Res Bull.* 2000; 53: 245–254.
 40. Tretter L., Adam-Vizi V. The neuroprotective drug vinpocetine prevents veratridine-induced $[Na^+]_i$ and $[Ca^{2+}]_i$ rise in synaptosomes // *Neuroreport.* 1998; 9: 1849–1853.
 41. Kiss B., Cai N.S., Erdo S.L. Vinpocetine preferentially antagonizes quisqualate/AMPA receptor responses: evidence from release and ligand binding studies // *Eur J. Pharmacol.* 1991; 209: 109–112.
 42. Miyazaki M. The effect of a cerebral vasodilator, vinpocetine, on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases // *Angiology.* 1995; 46: 53–58.
 43. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients // *Arzneim-Forsch.* 1992; 42: 425–427.
 44. Танашиян М.М., Домашенко М.А. Опыт применения винпоцетина в клинической ангионеврологии // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2011, 2.
 45. Nagy Z., Vargha P., Kovacs L. Meta-analysis of cavinton // *Praxis.* 1998. V. 7. P. 63–68.
 46. Евдокимова А.Г., Сизова Ж.М., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Белобородова А.В., Захарова В.Л. Клиническая эффективность и безопасность лечения комбинированным препаратом «Гипотэф» пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени тяжести [В печати].



ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АГ при минимуме побочных эффектов

- Улучшает мозговое кровообращение
- Доказанное органопротективное действие
- Комбинация входит в Российские рекомендации

УНИКАЛЬНЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ
индапамид + метопролол + эналаприл + винпоцетин



ГИПОТЭФ
антигипертензивное средство
таблетки
винпоцетин + индапамид + метопролол + эналаприл
2,5 мг + 0,75 мг + 25 мг + 5 мг



Официальный дистрибьютор в РФ
www.euro-service.ru



Аптечная сеть нового поколения
www.omnipharm.ru

Неинвазивная оценка эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Е. М. Подгорная

Л. И. Маркова¹, доктор медицинских наук, профессор

К. И. Теблов, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. В статье представлены результаты исследования, посвященного неинвазивной оценке эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Полученные данные свидетельствуют, что Σ ST (суммарный в мм подъем сегмента ST) и max ST являются маркерами состоявшейся реперфузии миокарда, а D-димер — маркером, и предиктором успеха тромболитической терапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, D-димер, Σ ST, max ST, предикторы и маркеры реперфузии миокарда.

Abstract. The article presents the results of research devoted to noninvasive evaluation of fibrinolytic therapy in STEMI patients. Σ ST and max ST are the markers of successful myocardial reperfusion, D-dimer is both marker and predictor of this event.

Keywords: STEMI, fibrinolytic therapy, Σ ST, max ST, D-dimer, predictors and markers of myocardial reperfusion.

Заболевания системы органов кровообращения занимают лидирующее место в структуре смертности населения Российской Федерации. Одной из основных причин смертности пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, в частности, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) [1]. Согласно современным рекомендациям, реперфузионная терапия как метод патогенетического лечения показана всем пациентам с ИМПСТ в кратчайшие сроки

с момента возникновения ангинозного приступа [2]. Существует два основных способа реперфузии миокарда: тромболитическая терапия (ТЛТ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), подразумевающее проведение коронарной ангиопластики и стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии. Согласно данным большого количества международных рандомизированных клинических исследований (МРКИ), первичное ЧКВ является наиболее эффективным способом реперфузии инфарктированного миокарда (ASSET, ASSENT I-III, EMERAS, TEANAT, USIM). Однако повсеместное применение данного метода реперфузии ограничивается целым рядом организационных проблем, и в качестве

альтернативы сохраняет свою актуальность ТЛТ в максимально ранние сроки ИМПСТ [3–5]. В сложившейся ситуации комбинированный подход, получивший название фармакоинвазивной стратегии (ФИС), включающий проведение тромболитической терапии с последующей ЧКВ, представляется оптимальным решением [6–9]. Однако в настоящее время не существует общепринятых методов прогнозирования и оценки эффективности тромболитической терапии, позволяющих определить дальнейшую маршрутизацию пациентов с ИМПСТ, а именно: проводить ли немедленно спасительное ЧКВ или перенести коронарную интервенцию на более поздние сроки. В связи с этим необходимость выделения надежных клинико-инструментальных крите-

¹ Контактная информация:
markova-li@mail.ru

Таблица 1

Изменения средних показателей (MSD) D-димера у больных ИМПСТ по группам наблюдения (n = 150)

Показатели	Исходно до начала ТЛТ	Через 30 мин от начала ТЛТ	Через 60 мин от начала ТЛТ	Через 120 мин от начала ТЛТ
D-димер, нг/мл (n < 248), группа 1 (n = 108)	652,3 ± 28,9	658,7 ± 29,5	744,7 ± 23,5	992,5 ± 31,8
Δ , %		+0,9 н.д. (2–1)	+14,2** (3–1)	+52,2** (4–1)
D-димер, нг/мл (n < 248), группа 2 (n = 42)	212,3 ± 24,5	218,7 ± 26,8	236,4 ± 25,3	245,7 ± 24,1
Δ , %		+3,0 н.д. (2–1)	+11,3** (3–1)	+15,7** (4–1)

Примечание. ** p < 0,01; н.д. p > 0,05.

Таблица 2

Значения средних показателей (MSD) Σ ST до ТЛТ в зависимости от локализации ИМПСТ, n = 150 (%)

Локализация ИМПСТ	1-я группа, n = 108 Σ ST, мм	2-я группа, n = 42 Σ ST, мм	p
Распространенный передний: $\uparrow$ ST V ₁ -V ₆	34,1 ± 0,6	34,2 ± 0,7	0,746
Нижний: $\uparrow$ ST во II, III, aVF	18,2 ± 0,4	18,3 ± 0,5	0,203
Нижний и задний: $\uparrow$ ST во II, III, aVF, V ₇ -V ₉	35,3 ± 0,6	35,2 ± 0,5	0,339
Нижний, задний с ПЖ: $\uparrow$ ST во II, III, aVF, V ₇ -V ₉ , V _{3R} -V _{4R}	47,8 ± 0,3	47,7 ± 0,3	0,068
Циркулярный верхушечный: $\uparrow$ ST в I, II, III, V ₃ -V ₆	45,2 ± 0,6	45,1 ± 0,5	0,341

Примечание. n = число пациентов в группах.

Таблица 3

Изменения средних показателей (MSD) Σ ST у больных ИМПСТ по группам наблюдения (n = 150)

Локализация ИМПСТ	1-я группа, n = 108		2-я группа, n = 48	
	До ТЛТ	Через 60 мин после ТЛТ	До ТЛТ	Через 60 мин после ТЛТ
Распространенный передний: $\uparrow$ ST V ₁ -V ₆	34,1 ± 0,6	9,4 ± 0,3	34,2 ± 0,7	33,9 ± 0,8
Δ , %		-72,3** (2-1)		-0,9 н.д. (4-3)
Нижний: $\uparrow$ ST во II, III, aVF	18,2 ± 0,4	5,5 ± 0,4	18,3 ± 0,5	18,2 ± 0,6
Δ , %		-70,1** (2-1)		-0,8 н.д. (4-3)
Нижний и задний: $\uparrow$ ST во II, III, aVF, V ₇ -V ₉	35,3 ± 0,6	9,1 ± 0,7	35,2 ± 0,5	34,9 ± 0,4
Δ , %		-74,2** (2-1)		-0,7 н.д. (4-3)
Нижний, задний с ПЖ: $\uparrow$ ST во II, III, aVF, V ₇ -V ₉ , V _{3R} -V _{4R}	47,8 ± 0,3	11,9 ± 0,4	47,7 ± 0,3	47,2 ± 0,3
Δ , %		-75,1** (2-1)		-1,1 н.д. (4-3)
Циркулярный верхушечный: $\uparrow$ ST в I, II, III, V ₃ -V ₆	45,2 ± 0,6	12,3 ± 0,3	45,1 ± 0,5	44,5 ± 0,4
Δ , %		-72,8** (2-1)		-1,3 н.д. (4-3)

Примечание. ** p < 0,01; н.д. p > 0,05.

риев успеха/неуспеха медикаментозной реперфузии миокарда для выработки дальнейшей стратегии лечения пациентов с ИМПСТ является актуальной.

Целью настоящего исследования было выявление комплекса неинвазивных клиничко-инструментальных показателей, характеризующих эффективность тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Материалы и методы исследования

Была изучена медицинская документация пациентов, находившихся на лечении в блоке кардиореанимации ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ в период с 2011 по 2014 гг. Для анализа отобрано 150 историй болезни, соответствовавших следующим критериям: установленный диагноз ИМПСТ; проведение системной ТЛТ; проведение контрольной коронарной ангиографии (КАГ)

Таблица 4

Частота наступления эффективного тромболиза в зависимости от исходно повышенного (до начала ТЛТ) уровня D-димера $\geq 2,5$ раза

Группа	Реперфузия ИСКА		Размер группы
	Состоялась	Не состоялась	
Исходно повышенный D-димер	81	20	101
Отсутствие признака	27	22	49
Сумма	108	42	150
Рассчитанное значение точного критерия Фишера (p)			0,01
Отношение шансов (ОШ) 95% доверительный интервал			3,3 [1,468; 7,458]
Диагностическая чувствительность (ДЧ) 95% доверительный интервал			0,750 [0,698; 0,800]
Диагностическая специфичность (ДС) 95% доверительный интервал			0,524 [0,389; 0,651]

с оценкой антеградного кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) и последующим проведением ЧКВ.

ТЛТ осуществлялась препаратом тенектеплаза (Метализе) однократным болюсом 0,5 мг/кг в течение 5–10 секунд. Контрольная КАГ про-

Таблица 5

Частота наступления эффективного тромболизиса в зависимости от повышения уровня D-димера $\geq 50\%$ от исходного после ТЛТ

Группа	Реперфузия ИСКА		Размер группы
	Состоялась	Не состоялась	
Повышение D-димера на фоне ТЛТ	87	14	101
Отсутствие признака	21	28	49
Сумма	108	42	150
Рассчитанное значение точного критерия Фишера (p)	0,001		
Отношение шансов (ОШ) 95% доверительный интервал	8,29 [3,73; 18,42]		
Диагностическая чувствительность (ДЧ) 95% доверительный интервал	0,805 [0,789; 0,825]		
Диагностическая специфичность (ДС) 95% доверительный интервал	0,666 [0,621; 0,689]		

Таблица 6

Частота наступления эффективного тромболизиса в зависимости от снижения $\sum ST \geq 70\%$ через 60 мин после ТЛТ

Группа	Реперфузия ИСКА		Размер группы
	Состоялась	Не состоялась	
Снижение $\sum ST \geq 70\%$ есть	77	9	86
Снижение $\sum ST \geq 70\%$ нет	31	33	64
Сумма	108	42	150
Рассчитанное значение точного критерия Фишера (p)	0,0001		
Отношение шансов (ОШ) 95% доверительный интервал	9,108 [3,647; 23,338]		
Диагностическая чувствительность (ДЧ) 95% доверительный интервал	0,713 [0,661; 0,752]		
Диагностическая специфичность (ДС) 95% доверительный интервал	0,786 [0,652; 0,885]		

Таблица 7

Частота наступления эффективного тромболизиса в зависимости от снижения $\max ST \geq 50\%$ через 60 мин после ТЛТ

Группа	Реперфузия ИСКА		Размер группы
	Состоялась	Не состоялась	
Снижение $\max ST \geq 50\%$ есть	85	15	100
Снижение $\max ST \geq 50\%$ нет	23	27	50
Сумма	108	42	150
Рассчитанное значение точного критерия Фишера (p)	0,0001		
Отношение шансов (ОШ) 95% доверительный интервал	6,652 [2,848; 15,739]		
Диагностическая чувствительность (ДЧ) 95% доверительный интервал	0,787 [0,734; 0,833]		
Диагностическая специфичность (ДС) 95% доверительный интервал	0,643 [0,507; 0,760]		

водилась всем пациентам после ТЛТ. По данным контрольной КАГ у всех пациентов оценивалось наступление

реперфузии, что позволило распределить истории болезни на две группы в зависимости от успешности ТЛТ:

1-я — с успешной реперфузией; 2-я — без реперфузии.

Результаты исследования

Произведена сравнительная оценка среднего значения показателя конечного специфического продукта расщепления фибрина — D-димера (исходно до ТЛТ, через 60 мин, 120 мин после ТЛТ) в 1-й и 2-й группах (табл. 1).

Как видно из табл. 1, исходно в группе 1 среднее значение показателя D-димера более чем в 2,5 раза превышало уровень до начала ТЛТ, чем в группе 2. При анализе 108 историй болезни пациентов 1-й группы нами был отмечен достоверный рост данного показателя более чем в 3 раза, превышающий нормальный уровень через 60 мин и в 4 раза превышающий нормальный уровень D-димера через 120 минут соответственно. Таким образом, можно предполагать, что исходно повышенный уровень D-димера до начала ТЛТ может быть предвестником эффективности тромболизиса. Кроме того, дальнейшее повышение уровня D-димера после ТЛТ более 50% от исходного достоверно чаще встречается в группе с состоявшимся тромболизисом.

Для решения поставленной в исследовании задачи оценить прогностическую ценность ЭКГ-критериев эффективности тромболизиса у пациентов с ИМПСТ, изучался суммарный подъем сегмента ST во всех отведениях с признаками ИМПСТ ($\sum ST$) и определение отведения ЭКГ с максимальным подъемом сегмента ST ($\max ST$).

Полученные данные показали, что значения показателя $\sum ST$ до ТЛТ различны в зависимости от локализации ИМПСТ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, до начала ТЛТ средние показатели ΣST по группам наблюдения не имеют статистически значимых различий.

Через 60 мин после проведения ТЛТ в 1-й группе происходит достоверное снижение ΣST более чем на 70% в сравнении с исходными величинами. Во 2-й группе имеет место лишь наметившаяся тенденция к снижению ΣST . Данные изменения приведены в табл. 3.

Для измерения тесноты взаимосвязи (размера эффекта) между состоявшейся реперфузией на фоне применения ТЛТ и изучаемыми показателями был применен метод одномерного анализа с использованием стандартной формулы отношения шансов (ОШ). При этом рассчитывалось ОШ успешного тромболизиса при наличии фактора, способствующего его развитию, к шансам возникновения состоявшейся реперфузии при отсутствии подобного фактора.

Как представлено в табл. 4, шанс развития состоявшейся реперфузии при таком исходном показателе D-димера повышается более чем в 3 раза (ОШ 3,3, ДИ [1,468; 7,458]). Значение ОШ 8,29 при уровне $p = 0,001$ (точный критерий Фишера) и ДИ [3,73; 18,42] дает основание утверждать, что повышение уровня D-димера более 50% от исходного после ТЛТ является маркером состоявшегося тромболизиса.

Результаты однофакторного анализа с применением точного критерия Фишера, представленные в табл. 5, свидетельствуют, что высокий исходный уровень D-димера является предиктором эффективности ТЛТ.

Был проведен анализ различия абсолютных частот встречаемости состоявшейся реперфузии в двух независимых группах (с наличием или отсутствием снижения $\Sigma ST \geq 70\%$ на фоне ТЛТ) с применением точного критерия Фишера и расчетом ОШ с 95% ДИ. Результаты представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, снижение $\Sigma ST \geq 70\%$ статистически значимо чаще встречалось в 1-й группе (71,3% и 21,4% соответственно, $p = 0,0001$). Таким образом, снижение $\Sigma ST \geq 70\%$ является высокочувствительным предиктором состоявшейся реперфузии у пациентов, получивших ТЛТ.

Среди пациентов, получавших ТЛТ, снижение $\max ST \geq 50\%$ через 60 минут достоверно чаще наблюдалось в 1-й группе ($p = 0,0001$). Зависимость развития успешного тромболизиса от снижения $\max ST \geq 50\%$ по данным ЭКГ-исследования представлена в табл. 7.

Обсуждение результатов

Как известно, повышение концентрации D-димера указывает на наличие в кровотоке нерастворимых фрагментов фибрина, который является основным компонентом формирующегося тромба [10]. Концентрация D-димера прямо пропорциональна активности фибринолиза и массе лизируемого тромба. Следовательно, высокие показатели D-димера у изучаемого контингента пациентов указывают на наличие коронаротромбоза и активизацию собственной фибринолитической активности организма. Исходно высокие показатели D-димера перед проведением ТЛТ представляют значительный практический интерес, поскольку в доступной нам литературе не встречались публикации, посвященные изучению этого показателя в острейшую фазу ИМПСТ. Очевидно, что своевременное назначение ТЛТ существенно увеличивает шансы на окончательный лизис окклюзирующего ИСКА тромба и при этом следует ожидать дальнейшего роста концентрации D-димера. В анализируемой ситуации рост D-димера будет положительным событием, имеющим высокую предсказательную ценность в плане успешности ТЛТ. Таким образом, согласно полученным результатам, D-димер является и предиктором, и маркером успеха фармакологической реперфузии миокарда.

Общезвестно, что степень повреждения миокарда при ИМПСТ прямо коррелирует с elevацией ST-сегмента [11]. Однако в доступной нам литературе не встречались работы с доказательной базой в виде проведения одномерного анализа с использованием стандартной формулы ОШ. Применение этого метода позволяет утверждать, что $\Sigma ST \geq 70\%$ и $\max ST \geq 50\%$ являются маркерами состоявшейся реперфузии миокарда после ТЛТ.

Выводы

Выделенная совокупность предикторов и маркеров реперфузии миокарда позволяет быстро и точно, у постели больного и без использования дополнительных средств и технологий ответить на один из ключевых вопросов неотложной кардиологии: состоялся или нет медикаментозный тромболизис.

Предлагаемая методология оценки эффективности тромболитической терапии является объективной поддержкой процесса принятия оптималь-

ного врачебного решения по каждому конкретному пациенту в плане сроков проведения окончательной реваскуляризации. ■

Литература

1. Ежегодный Государственный Доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2013 г. // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. № 1. С. 3–8.
2. Руда М. Я. Острый коронарный синдром: система организации лечения // Кардиология. 2009. № 3. С. 4–9.
3. Марков В. А., Вышков Е. В., Севастьянова Д. С. Сравнительная эффективность фармакоинвазивной стратегии реперфузии миокарда и первичной ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиология. 2013. № 10. С. 18–22.
4. Остроумова Л. А., Шалаева С. В., Ярков И. В. и др. Роль современных стратегий в снижении риска смерти от острых коронарных синдромов // Уральский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 78–83.
5. Шпектор А. В., Васильева Е. Ю. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ // Креативная кардиология. 2007. № 1–2. С. 204–213.
6. Гиляров М. Ю., Константинова Е. В. Преимущества фармакоинвазивного подхода с использованием тенектеплазы в лечении больных с острым коронарным синдромом // Трудный пациент. 2015. № 4. С. 25–28.
7. Затеищikov Д. А. Тромболитическая терапия тенектеплазой при остром коронарном синдроме в условиях реализации сосудистой программы // Трудный пациент. 2014. № 10. С. 5–11.
8. Попонина Т. М., Попонина Ю. С., Васильев А. Г. и др. Риск и выгода реперфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Российский кардиологический журнал. 2010. № 2. С. 556–578.
9. Capodanno D., Dangas G. Facilitated/Pharmacoinvasive Approaches in STEMI // Curr Cardiol Rev. 2012. Aug. P. 177–180.
10. Peterson M. C., Syndergaard T., Bowler J. A systematic review of factors predicting door to balloon time in ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous intervention // Int J Cardiol. 2012. May 17; 157 (1): 8–23.
11. Politi L., Sgura F., Rossi R. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up // Heart. 2010. May; 96 (9): 662–667.

Частота встречаемости хронической болезни почек у кардиологических пациентов

(материалы когортного ретроспективного исследования)

Т. В. Жданова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

М. Н. Карпухина**

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

С. С. Плаксина*

С. А. Гаврилюк*

* ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

** МАУ ГКБ № 40, Екатеринбург

Резюме. Представлены данные частоты встречаемости хронической болезни почек у кардиологических пациентов, поступивших в плановом и неотложном порядке. Сделаны выводы о высокой распространенности патологии со стороны почек в выбранной когорте пациентов и необходимости их дальнейшего наблюдения у нефролога.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда.

Abstract. There is frequency of chronic kidney disease in cardiologic patients, who were hospitalized in a planned and urgent order in this work. According to the study, conclusions were drawn about the high frequency of renal dysfunction in this patients. There is a need to follow-up patients by a nephrologist to treatment and prevent progressive chronic kidney disease and cardiovascular pathology.

Keywords: chronic kidney disease, chronic kidney insufficiency, cardiovascular diseases, cardiac ischemia, myocardial infarction.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важной проблемой общественного здравоохранения, поскольку частота ее встречаемости все увеличивается, а ее исходы приводят к нетрудоспособности, инвалидизации и смертности пациентов, оказание заместительной почечной терапии связано с чрезвычайно высокими затратами. ХБП многократно увеличивает риск неблагоприятных исходов у пациентов с сахарным диабетом, гипертонией, инсультом и болезнями сердца [1]. Часто болезни почек протекают длительно, годами никак не беспокоя больного, а проявляются кардиологическими симптомами. Количество пациентов, нуждающихся в заместительной терапии, постоянно увеличивается, а смертность больных от сердечно-сосудистых осложнений и инфекций, даже при условии своевременно начатой заместительной терапии, остается высокой [2–8].

Концепция хронической болезни почек была сформулирована экспертами Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation, NKF)

в 2002 г. с целью объединения патологии почек, независимо от причины, ее вызвавшей [9, 10], и к настоящему времени получила признание мирового медицинского сообщества. В 2007 г. была введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра [11]. Выделяют 5 стадий ХБП в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [10].

Введение понятия хронической болезни почек в широкую медицинскую практику позволяет объединить всю патологию почек независимо от причины и дает возможность более раннего направления пациентов на консультацию к нефрологу и кардиологу. А это, в свою очередь, позволяет предпринимать действия, способствующие замедлению прогрессирования заболевания, проводить профилактику осложнений, своевременно направлять на диализ и трансплантацию [2, 15].

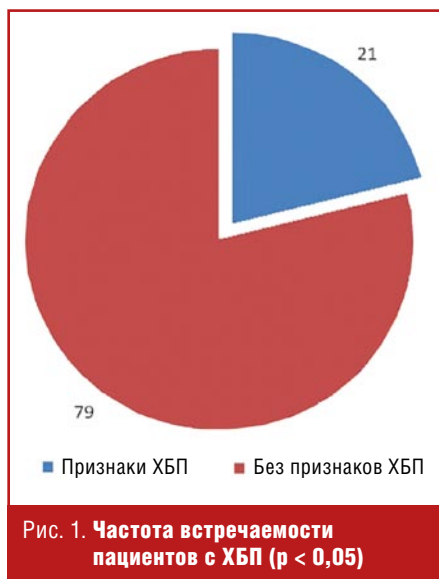
Особую группу среди пациентов с ХБП составляют кардиологические больные. На сегодняшний день частота встречаемости патологии почек и сердца очень велика. Более того, нет сомнений в общности патогенеза, факторов прогрессирования ХБП и хронической болезни сердца [16]. Комбинированные расстройства серд-

ца и почек сегодня классифицируются как кардиоренальный синдром (КРС). КРС — это широкий термин, который позволяет описать тесную связь между заболеваниями органов разных систем. В целом кардиоренальный синдром показывает двунаправленность во взаимодействии почка—сердце, как острая или хроническая дисфункция одного органа может вызвать острое или хроническое нарушение функции другого [17]. Пациенты с КРС находятся в особой группе риска из-за многочисленных ассоциированных друг с другом смертельных осложнений, так, например, уровень кардиальной летальности у больных с хронической болезнью почек в 20–50 раз выше, чем в общей популяции [18]. Выделяют пять типов КРС [16].

В настоящее время главный принцип механизма формирования КРС основан на взаимном влиянии патогенетических факторов как на функциональные способности миокарда, так и почек [19].

Целью настоящего исследования было выявление и определение частоты встречаемости хронической болезни почек у кардиологических пациентов, госпитализированных в плановом и неотложном порядке по поводу сердечно-сосудистой патологии, оценка

¹ Контактная информация:
nephrocentre@inbox.ru



структурно-функциональных изменений сердца у больных с хронической болезнью почек.

В ходе исследования решались следующие задачи: определение частоты встречаемости пациентов с повышенным уровнем креатинина, со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, поступивших в плановом и неотложном порядке, выявление структуры кардиологических заболеваний среди больных с ХБП и выделение структурно-функциональных нарушений сердца у кардиологических пациентов с патологией почек.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 1462 историй болезни пациентов кардиологических отделений за период с января 2013 г. по январь 2014 г. Для исследования были выбраны следующие показатели: уровень креатинина крови (учитывались все случаи повышения креатинина крови выше 110 мкмоль/л у женщин и мужчин), скорость клубочковой фильтрации (учитывались все случаи снижения скорости клубочковой фильтрации ниже 90 мл/мин). Проведен анализ данных эхокардиографии.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6. Степень достоверности определялась с помощью t-критерия Стьюдента, за статистически значимый уровень принимался $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего за годовой период проведен анализ 1462 историй болезни пациен-



тов кардиологического профиля и была выделена группа пациентов с ХБП, которая составила 21% (рис. 1).

Все пациенты были разделены на две группы: пациенты, госпитализированные в плановом порядке, и пациенты, госпитализированные в неотложном порядке. ХБП встречалась у 19% плановых больных и у 24% пациентов, госпитализированных в неотложном порядке ($p > 0,05$).

Повышение уровня креатинина в обеих группах пациентов в среднем встречалось у 15,3%.

При сравнении частоты встречаемости повышенного уровня креатинина у плановых и неотложных кардиологических пациентов выявлено, что его частота была выше у неотложных больных — 21% и 12,9% у плановых больных ($p < 0,05$). Результаты представлены на рис. 2.

По данным исследования показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации встречается в среднем у 16,3% пациентов (госпитализированных в плановом и неотложном порядке).

Частота встречаемости сниженной скорости клубочковой фильтрации в каждой группе пациентов (плановые и неотложные) достоверно не отличалась ($p > 0,05$) и составила 16,4% в группе пациентов, госпитализированных в плановом порядке, и 16,2% в группе неотложных пациентов.

На основании классификации были определены стадии хронической болезни почек (NKF) у всех пациентов.

На рис. 3 представлена частота встречаемости хронической болезни почек по стадиям у пациентов, получающих кардиологическую помощь в плановом и неотложном порядке.

Полученные данные показывают, что:

- наиболее часто регистрируются 2-я и 3-я стадии ХБП как у плановых, так и неотложных пациентов;
- 5-я стадия ХБП наиболее часто наблюдается у пациентов, госпита-

лизированных в неотложном порядке, и составляет 7% от общего числа пациентов, поступивших в неотложном порядке за годовой период.

Далее был проведен анализ частоты встречаемости различных стадий ХБП в зависимости от возраста и заболевания, по поводу которого была проведена госпитализация.

Средний возраст плановых пациентов с ХБП 1-й, 2-й стадии — 61 год, с ХБП 3-й, 4-й стадии — 70 лет, а неотложных пациентов с ХБП 1-й, 2-й стадии — 56 лет, с ХБП 3-й, 4-й стадии — 70 лет. Средний возраст пациентов был больше в обеих группах, где стадия ХБП была выше.

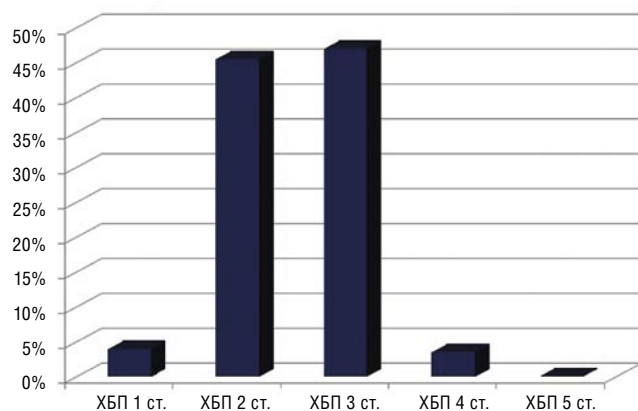
Частота встречаемости нозологических форм у госпитализированных больных представлена на рис. 4.

- Сердечно-сосудистые заболевания у больных с ХБП, госпитализированных в плановом порядке, — ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз — 26,8%, артериальная гипертензия — 34,3%, ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью — 3,5%, ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения — 35,4%.
- Сердечно-сосудистые заболевания у неотложных больных с ХБП — ишемическая болезнь сердца: острый инфаркт миокарда — 60%, ишемическая болезнь сердца: нестабильная стенокардия — 33,3%, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия — 6,7%.

На рис. 5 представлена частота встречаемости ХБП по стадиям при разных нозологических формах у плановых и неотложных кардиологических пациентов.

У плановых пациентов с хронической болезнью почек 2-й и 3-й стадии преобладают пациенты с ишемической болезнью сердца (стенокардией напряжения), больные с постинфарктным кардиосклерозом и с артериальной гипертен-

Плановые пациенты



Неотложные пациенты

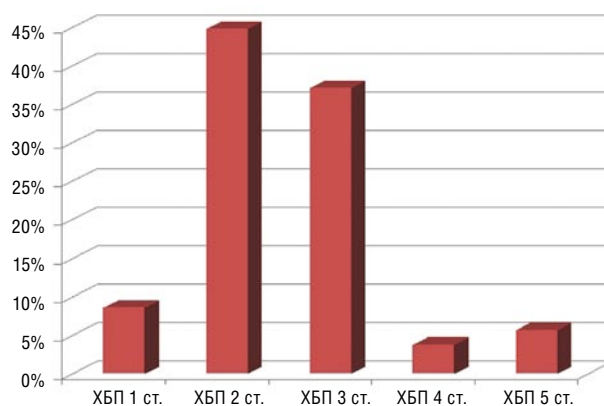
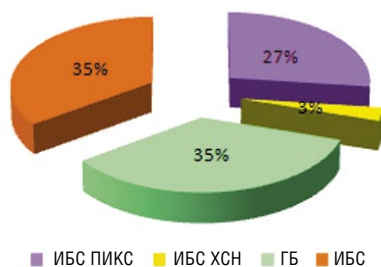
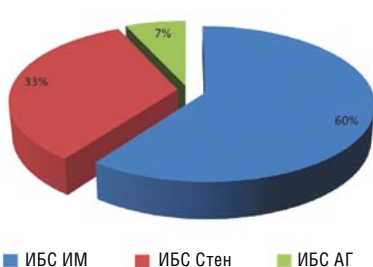


Рис. 3. Частота встречаемости ХБП по стадиям

Плановые пациенты



Неотложные пациенты



Примечание. ИБС ПИКС — ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью 0 ФК; ИБС ХСН — ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью I, II, III ФК; ИБС ИМ — ишемическая болезнь сердца, осложненная острым инфарктом миокарда; ИБС Стен — ишемическая болезнь сердца: нестабильная стенокардия; ИБС АГ — ишемическая болезнь сердца с артериальной гипертензией.

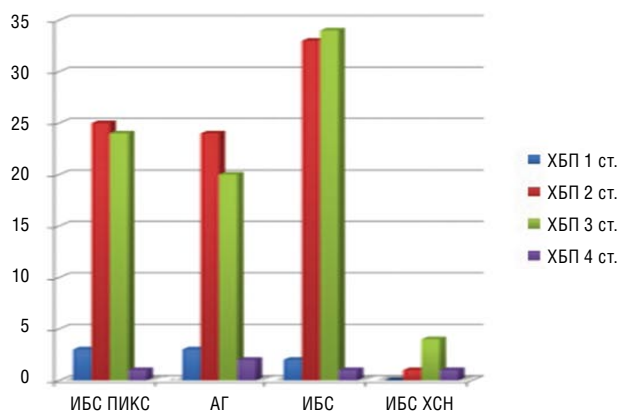
Рис. 4. Частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с повышенным уровнем креатинина в крови

зией. Среди неотложных пациентов с хронической болезнью почек 2-й и 3-й стадии преобладают пациенты с острым инфарктом миокарда, с нестабильной стенокардией.

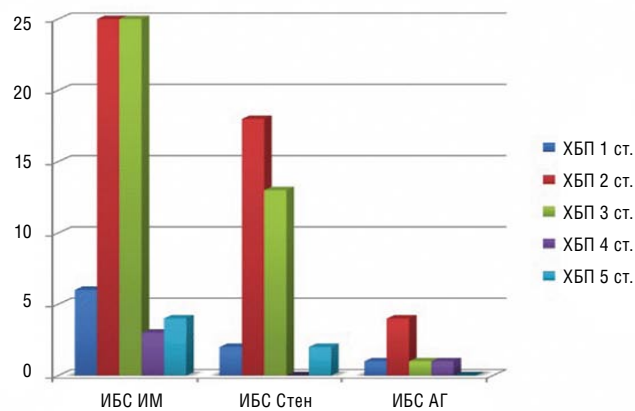
Выводы

- Среди пациентов, поступивших в плановом и неотложном порядке с кардиологической патологией за годовой период (1462 чел.), выявлена группа пациентов — 303 человека (21%) с хронической болезнью почек, требующая совместного наблюдения у нефролога и кардиолога.
- Определено, что хроническая болезнь почек чаще встречается у пациентов, госпитализированных в неотложном порядке, — у 24%, чем у плановых больных — 19%.

Плановые пациенты



Неотложные пациенты



Примечание. ИБС ПИКС — ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью 0 ФК; ИБС ХСН — ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью I, II, III ФК; ИБС ИМ — ишемическая болезнь сердца, осложненная острым инфарктом миокарда; ИБС Стен — ишемическая болезнь сердца: нестабильная стенокардия; ИБС АГ — ишемическая болезнь сердца с артериальной гипертензией.

Рис. 5. Частота встречаемости ХБП по нозологическим формам по стадиям

- В обеих группах больных наиболее часто встречается 2-я и 3-я стадии хронической болезни почек.
- 5-я стадия хронической болезни почек наиболее часто наблюдается у пациентов, госпитализированных в неотложном порядке, и составляет 7% от общего числа пациентов, поступивших в неотложном порядке за годовой период.
- У плановых пациентов с хронической болезнью почек 2-й и 3-й стадии преобладают пациенты с ишемической болезнью сердца (стенокардией напряжения), больные с постинфарктным кардиосклерозом и с артериальной гипертензией. Среди неотложных пациентов с хронической болезнью почек 2-й и 3-й стадии преобладают пациенты с острым инфарктом миокарда, с нестабильной стенокардией.
- С возрастом увеличивается частота встречаемости хронической болезни почек в обеих группах больных.

Заключение

Лечение пациентов с кардиоренальным синдромом является сложной задачей, учитывая поражение почек и сердца, требующей совместного наблюдения кардиолога и нефролога. Важным являются профилактика и методы лечения, которые позволяют предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями почек, а также стратегии успешного лечения острой или хронической сердечной недостаточности без прогрессирования почечных нарушений [20].

Одной из основных терапевтических целей кардиоренопротективной стратегии является снижение прогрессирования почечной недостаточности. Для этого необходимо уменьшить количество модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина. Лечение и предупреждение развития дислипидемий, малобелковая диета с назначением кетоналогов незаменимых аминокислот позволяют замедлить прогрессирование ХБП и, соответственно, снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [21–23]. Безусловно, нужно учитывать и такие факторы риска, как курение, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, и некоторые другие в ухудшении прогноза ХБП и сердечно-сосудистой патологии. При проведении своевременной и адекватной терапии происходит замедление прогрессирования снижения

гломерулярной фильтрации, улучшается контроль артериального давления, снижается протеинурия, повышается чувствительность к инсулину и терапии эритропоэтином, снижается оксидативный стресс и воспаление, улучшается фосфорно-кальциевый обмен, предупреждается синдром белково-энергетической недостаточности.

Ренопротекция и кардиопротекция представляют собой единую задачу, требующую мультидисциплинарного подхода. Концепция хронической болезни почек создает универсальную платформу для широкого и эффективного взаимодействия всего медицинского сообщества. Важным шагом, способствующим консолидации усилий специалистов различного профиля в решении этой проблемы, стало создание в 2014 г. рекомендаций «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардиоренопротекции». ■

Литература

1. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable disease // *Kidney Int.* 2011; 80: 1258–1270.
2. Назаров А. В., Жданова Т. В. Хроническая болезнь почек. Раннее направление к нефрологу // *Уральский медицинский журнал.* 2007, № 9 (37). С. 55–59.
3. Coresh J., Astor B. C., Greene T., Eknoyan G. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. V. 41 (1). P. 1–12.
4. Jungers P., Joly D., Nguyen-Khoa T., Mothu N., Bassilios N., Grunfeld J. P. Continued late referral of patients with chronic kidney disease. Causes, consequences, and approaches to improvement // *Presse Med.* 2006. V. 35 (1). P. 17–22.
5. Levey A. S., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14, № 4. P. 828–833.
6. Lysaght M. J. Maintenance Dialysis Population Dynamics: Current Trends and Long-Term Implications // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. № 13. Suppl. 1. P. 37–40.
7. Parfrey P. S., Foley R. N. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10, № 7. P. 1606–1615.
8. Roubicek C., Brunet P., Huiart L., Thirion X., Leonetti F., Dussol B., Jaber K., Andrieu D., Ramanananarivo P., Berland Y. Timing of nephrology ref.
9. Ермоленко В. М., Тареева И. Е. Нефрология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 2-е изд., перераб. и доп. С. 596–657.
10. National Kidney Foundation KD: Clinical practice

- guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *J. Kidney Dis.* 2002; 39 [Suppl 1]: S1–S266.
11. WHO-FIC Network at the annual meeting in Trieste, October 2007.
12. Жданова Т. В., Назаров А. В., Истомина А. С. Диагностика хронической болезни почек // *Нефрология.* 2009; № 13 (3): 64.
13. Жданова Т. В., Назаров А. В., Уразлина С. Е., Истомина А. С., Кривошеина Н. В. Кардиоваскулярный риск и белково-энергетическая недостаточность у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью // *Уральский медицинский журнал.* 2009, № 11. С. 52–56.
14. De Jong P. E., Halbesma N., Gansevoort R. T. Screening for early chronic kidney disease — what method fits best? [Text] // *NDT.* 2006. Vol. 21. № 9. P. 2358–2361.
15. Stack A. G. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. 41 (1). P. 310–318.
16. Жданова Т. В., Назаров А. В., Казанцева Л. А. Ремоделирование сердца у больных с терминальной ХПН, получающих гемодиализ, и реципиентов почечного трансплантата // *Нефрология.* 2009, № 13 (3): 117.
17. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardioresnalsyndrome // *JACC.* 2008; 52 (19): 1527–1539.
18. Назаров А. В., Жданова Т. В., Истомина А. С. Частота встречаемости хронической болезни почек у пациентов многопрофильной больницы.
19. Зуева Т. В., Жданова Т. В., Назаров А. В. Некоторые аспекты состояния сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек // *Уральский медицинский журнал.* 2011, № 6 (80), с. 59–66.
20. Chudek J., Wiczeorowska-Tobis K., Zejda J., Broczek K., Skalska A., Zdrojewski T., Wiecek A. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study // *PolSeniorNephrol. Dial. Transplant.* 2014.
21. Cupisti A., Aparicio M., Barsotti G. Potential benefits of renal diets on cardiovascular risk factor in chronic kidney disease patients // *Ren Fail.* 2007. 29: 529–534.
22. Фомин В. В., Милованов Ю. С., Милованова Л. Ю., Моисеев С. В., Мухин Н. А. Хроническая болезнь почек у пожилых: особенности диагностики и ведения // *Клиническая нефрология.* 2014, № 3, с. 4–8.
23. Brunori G., Viola B. F., Parrinello G., De Biase V., Como G., Franco V., Garibotto G., Zubani R., Cancrarini G. C. Efficacy and safety of a very low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study // *Am J Kidney Dis.* 2007. 49 (5): 569–580.

Таблица

Первичные (идиопатические) и вторичные запоры*

Первичные запоры	Вторичные запоры
СРК с запорами	Диетические нарушения
С нормальным кишечным транзитом	Обезвоживание
С медленным кишечным транзитом [4]	Недостаточная физическая активность
	Нежелательные лекарственные реакции ряда лекарственных препаратов (табл. 2)
Ректальные расстройства дефекации: • диссинергия тазового дна [5]; • болезнь Гиршпрунга; • анизмус (отсутствие открытия наружного анального сфинктера и расслабления мышц тазового дна) [6]; • парадоксальные сокращения мышц тазового дна; • функциональная ректосигмоидная обструкция; • синдром спастического тазового дна; • синдром опущения промежности	Пожилой возраст
	Беременность
	Механическая непроходимость: • рак толстой кишки; • послеоперационные осложнения
	Хроническое обструктивное заболевание легких [7]
	Эндокринные нарушения: • диабет; • гипотиреоз; • гиперкальциемия; • гиперпаратиреоз; • гипокалиемия; • уремия
	Неврологические заболевания: • цереброваскулярные нарушения; • рассеянный склероз; • болезнь Паркинсона
	Психологические расстройства: • депрессия; • тревога

* Е. Ю. Плотникова. Современные представления о запоре // Лечащий Врач. 2015. № 8.

Таблица

Методы лечения запора, уровни рекомендаций*

Группа	Препарат, МНН	Уровень рекомендаций	Уровень и степень доказательств	Нежелательные лекарственные реакции
Клетчатка	Отруби	B	3C	Метеоризм, мальабсорбция железа и кальция
	Псиллиум		1C	Метеоризм
	Метилцеллюлоза		3C	Метеоризм
	Кальция поликарбофил		3C	Метеоризм
Смягчающие	Докузат натрия	B		
Осмотические	Сорбитол			Метеоризм, боли в животе
	Лактулоза	B	2B	Метеоризм, боли в животе
	Полиэтиленгликоль	A	1A	Недержание мочи
Стимулирующие	Глицерин			Раздражение прямой кишки
	Бисакодил	B	2B	Спастические боли в животе, недержание кала, мальабсорбция, диарея
	Пикосульфат натрия			Спастические боли в животе, недержание кала, мальабсорбция, диарея
	Антрахиноны	B	2B	Спастические боли в животе, недержание кала, мальабсорбция, диарея
Солевые	Сульфат магния (МОН)			Недержание мочи, боль в животе, обезвоживание
Смазывающие	Минеральное масло			Стеаторея, обезвоживание, недержание мочи
	Жидкий парафин			
Клизмы				Механическая травма, недержание кала, привыкание
Прокинетики	Пруклоприд		1B	Головная боль, диарея
	Любипростон	A	1B	
Активаторы хлорных каналов	Линаклотид			
Биофидбэк-терапия			1A	
Хирургические методы			2B	

* Е. Ю. Плотникова. Современные представления о запоре // Лечащий Врач. 2015. № 8.

Опыт применения будесонида в лечении аутоиммунного гепатита и его вариантной формы

К. Л. Райхельсон*¹, доктор медицинских наук, профессор

М. К. Прашнова*

Н. В. Марченко*, кандидат медицинских наук

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

Е. Н. Зиновьева***, кандидат медицинских наук

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

** ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

*** Поликлиника «Эксперт», Санкт-Петербург

Резюме. Будесонид является глюкокортикостероидом 2-го поколения с высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и минимальным системным действием. Он рассматривается как перспективный агент в терапии аутоиммунного гепатита, в особенности у пациентов с побочными эффектами на преднизолон.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, будесонид, глюкокортикостероиды, лечение, перекрестный синдром.

Abstract. Budisonide is a 2nd generation glucocorticosteroid with high affinity to glucocorticoid receptors and minimum systemic effect. It is considered as a promising agent in therapy of autoimmune hepatitis, in particular, in patients with side effects for prednisolone.

Keywords: autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, budisonide, glucocorticosteroids, treatment, crossed syndrome.

Эффективное лечение аутоиммунного гепатита (АИГ), основанное на комбинации преднизолона с азатиоприном, было разработано почти полвека назад [1] и привело к существенному увеличению продолжительности жизни больных, которая в настоящее время сравнялась с популяционной [2].

В то же время не утихают дискуссии по поводу применения других, альтернативных схем терапии. Это обусловлено тем, что терапия АИГ является продолжительной: согласно недавним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) она назначается на 3 года или по меньшей мере на 2 года после полной нормализации лабораторных показателей [3]. Кроме того, лечение часто является пожизненным, поскольку в достаточно небольшом проценте случаев удается достичь безмедикаментозного сохранения ремиссии. В то же время существующие режимы терапии, включающие преднизолон, приводят к большому количеству побочных эффектов, обусловленных его системным действием [3].

К сожалению, вероятно в связи с хорошей эффективностью существующей терапии, фактически не проводилось рандомизированных клинических исследований (РКИ) по применению альтернативных иммуносупрессоров при АИГ. Их действие подтверждается преимущественно описанием серий случаев и открытыми исследованиями. Исключение составляет будесонид, по применению которого существуют не только наблюдательные данные,

но и результаты мультицентрового РКИ [4]. Будесонид является глюкокортикостероидом (ГКС) 2-го поколения, сродство которого к глюкокортикоидным рецепторам в 15–20 раз выше, чем у преднизолона. Кроме того, при пероральном приеме 90% его метаболизируются в печени при ее первом прохождении [4].

В проведенном М. Р. Manns с соавт. в 2010 г. многоцентровом проспективном двойном слепом активно контролируемом РКИ назначение будесонида (в дозе 9 мг/сут) в комбинации с азатиоприном достоверно чаще (в 60,0% против 38,8% случаев) позволяло достичь биохимической ремиссии АИГ через 6 месяцев лечения, чем стандартная терапия преднизолоном (40 мг с последующим снижением до 10 мг) и азатиоприном. При этом системные побочные эффекты отсутствовали у 72,0% пациентов (в сравнении с 46,6% получавших преднизолон). В дальнейшем все пациенты принимали будесонид в открытом режиме. Среди пациентов, которые первоначально получали преднизолон, стероидные побочные эффекты снизились с 44,8% до 26,4% [5]. Недостатками работы М. Р. Manns с соавт. является отсутствие гистологической верификации ремиссии и оценки отдаленных результатов. Но на основании полученных данных авторы сделали вывод о большей эффективности будесонида по сравнению с преднизолоном при АИГ. Этот тезис подвергался определенной критике с точки зрения эквивалентности сравниваемых доз. Существуют противоположные данные, что у части больных будесонид является менее эффективным в достижении ремиссии по сравнению с преднизолоном [6], это может быть обусловлено отсутствием возможности наращивания дозы и мальабсорбцией перорального препарата.

¹ Контактная информация: kraikhelson@mail.ru

Таблица

Результаты терапии будесонидом				
Ответ на терапию	Индукция и поддержание ремиссии		Поддержание ремиссии после индукции преднизолоном	
	АИГ N = 8 n (%)	АИГ/ПБЦ N = 9 n (%)	АИГ N = 3 n (%)	АИГ/ПБЦ N = 4 n (%)
Полная/неполная лабораторная ремиссия АИГ	3 (37,5)/4 (50)	3 (33,3)/5 (55,5)	0/2 (66,7)	1 (25)/1 (25)
Неэффективное лечение АИГ	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Рецидив	0	0	1 (33,3)	2 (50)
Соответствовал парижским и барселонским критериям при ПБЦ	–	3 (33,3)	–	3 (75)
Лабораторное улучшение, не достигавшее парижских и барселонских критериев при ПБЦ	–	6 (66,7)	–	1 (25)

Однако исследование М. Р. Маннс с соавт. однозначно доказало следующее:

- будесонид может использоваться при индукции ремиссии АИГ;
- будесонид реже приводит к системным побочным эффектам, чем преднизолон;
- пациенты, достигшие ремиссии путем назначения преднизолона, для снижения побочных эффектов ГКС могут быть переведены на терапию будесонидом с сохранением ремиссии.

Эти результаты способствовали более частому назначению будесонида при АИГ в ряде стран. Так, по данным израильского эпидемиологического исследования [7] будесонид (в качестве монотерапии или в комбинации с азатиоприном) получают 16% пациентов с установленным диагнозом АИГ. Показано, что будесонид может безопасно и эффективно применяться для индукции и поддержания ремиссии не только у взрослых, но и у детей [6].

Ограничением к применению будесонида при АИГ является стадия цирроза печени, так как в этом случае наличие портокавальных шунтов увеличивает системную концентрацию препарата, и, кроме того, растет риск тромбозов, в особенности в зоне портального кровотока [8–10].

Широкому применению будесонида при лечении АИГ препятствует ограниченное количество данных по долговременному применению препарата (возможность продолжительного поддержания ремиссии) и оптимальному варианту снижения дозы. Однако в последние годы ряд гепатологических ассоциаций выпустили рекомендации по лечению АИГ, включающие применение схем с будесонидом.

В российские и американские рекомендации по лечению АИГ будесонид не входит, хотя и отмечается, что его преимущество перед преднизолоном «заключается в возможности длительной поддерживающей терапии у больных на доцирротической стадии с рано проявляющимся побочным действием системных стероидов» [11, 12].

Согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологии (British Society of Gastroenterology, BSG) будесонид, наряду с другими иммуносупрессорами, может применяться при неполном ответе на стандартную терапию, а также назначаться при тяжелых побочных эффектах на системные глюкокортикостероиды у «нецирротических» больных [13].

Недавние рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (2015) обсуждают терапию будесонидом (9 мг/день) в сочетании с азатиоприном у ранее нелеченных пациентов на ранних стадиях заболевания без цирроза, у которых ожидаются побочные эффекты от ГКС [3]. Такая схема рекомендуется в качестве индукционной терапии для пациентов с сопутствующими заболеваниями, течение которых может ухудшиться при

лечении преднизолоном. При недостаточном ответе на будесонид рекомендуется замена его на преднизолон. Напротив, преднизолон может быть заменен на будесонид у «ответчиков» на преднизолон с тяжелыми стероидными побочными эффектами, если адекватной дозы азатиоприна недостаточно для поддержания ремиссии. При этом отмечается, что неясным остается процесс снижения дозы будесонида. Также из-за короткого периода полураспада будесонида не понятно, следует сокращать дозу до двух раз в день (6 мг) или одного раза в день (3 мг) либо трехкратный прием должен быть продолжен при снижении суточной дозы.

Отдельную проблему составляет лечение так называемых перекрестных (или вариантных) синдромов, наиболее распространенным из которых является комбинация АИГ и первичного билиарного цирроза (АИГ/ПБЦ).

Следует отметить, что согласно мнению части экспертов Европейской ассоциации по изучению печени [14] неконтролируемое течение ПБЦ само по себе является показанием для назначения будесонида. Этот тезис повторен в отечественных рекомендациях по лечению холестатических заболеваний, согласно которым у пациентов на доцирротических стадиях заболевания с субоптимальным биохимическим ответом на терапию урсодиолевой кислотой (УДХК) предлагается использовать комбинацию ее с будесонидом (6–9 мг/день) [15]. Положительный эффект будесонида на течение ПБЦ при назначении на I–II стадиях заболевания был показан в ряде проспективных исследований, в том числе в 3-летнем открытом РКИ Н. Rautiainen с соавт. (2005) и 2-летнем двойном слепом РКИ М. Leuschner с соавт. (1999), где его назначение в сочетании с УДХК приводило к улучшению гистологической картины [16–17].

При лечении перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ ведущие ассоциации и рабочие группы [3, 14] предлагают применять комбинацию УДХК и ГКС. Ранее обсуждалось назначение в этих случаях монотерапии УДХК, с последующим присоединением ГКС при неэффективности монотерапии [18]. Недавние рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени подчеркивают обязательность иммуносупрессивной терапии, а при преобладании признаков АИГ рекомендуют начинать с иммуносупрессоров с последующим добавлением УДХК [3]. Проблема выработки однозначных рекомендаций по лечению АИГ/ПБЦ также связана с отсутствием клинических исследований с хорошим дизайном. В то же время применение преднизолона при ПБЦ приводит к резкому снижению минеральной плотности костной ткани, а также повышает риск развития других неблагоприятных явлений [19]. В этой ситуации предпочтительным может являться назначение будесонида.

В метаанализе Н. Zhang с соавт. (2015) оценили 8 РКИ, включавших 214 пациентов с АИГ/ПБЦ, из которых 97 получали комбинацию «будесонид + УДХК», а остальные — моно-

терапию УДХК. Было показано, что сочетание «будесонид + УДХК» более значимо улучшает лабораторные показатели, хотя и не получено доказательств влияния на симптоматику, смертность или потребность в трансплантации печени, что может объясняться неоднородностью сравниваемых групп [20]. По данным отечественного исследования [21] при применении комбинации «УДХК + будесонид» у 93,7% пациентов с АИГ/ПБЦ отмечается лабораторное улучшение, а у 1/4 — снижение некрОВОспалительной активности в биоптате. Появились работы и о возможности комбинирования будесонида с новыми дериватами желчных кислот (обетахолиевой кислотой) [22].

Позволим представить собственный опыт применения будесонида при АИГ.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения будесонидом (Буденофальком) в двух центрах гепатологического профиля: кафедре гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова и поликлинике «Эксперт» (Санкт-Петербург).

В исследование были включены данные 24 женщин, получавших лечение будесонидом. В 11 случаях был установлен диагноз «АИГ 1-го типа», в 13 — «первичный билиарный цирроз с признаками АИГ (АИГ/ПБЦ)». Возраст больных составлял от 32 до 76 лет (средний возраст — $55,2 \pm 13,4$ года), продолжительность заболевания с момента появления первых клинических или лабораторных симптомов от 3 месяцев до 9 лет (в среднем $3,5 \pm 2,8$ года). Диагноз АИГ устанавливался на основании клинических, лабораторных и гистологических данных с помощью диагностической системы Е. М. Hennes с соавт. [23]. Наличие АИГ/ПБЦ определяли по критериям О. Chazouilleres с соавт. [24]. У всех больных не наблюдалось тяжелых системных проявлений аутоиммунного заболевания (лихорадки, артритов и др.).

Ответ на терапию при АИГ оценивался как ремиссия, или неэффективное лечение, или неполный ответ [13]. Дополнительно выделялись полная (нормализация аланиновой (АЛТ) и аспаргиновой (АСТ) аминотрансфераз, а также IgG) и неполная ремиссия (снижение АСТ и АЛТ до уровня, менее чем в 2 раза превышающего верхний предел референтных значений, либо нормализация АЛТ и АСТ без полной нормализации IgG) [25]. Ответ на терапию при АИГ/ПБЦ рассматривался согласно критериям ответа на АИГ, а также парижским и барселонским критериям ответа на УДХК [26, 27].

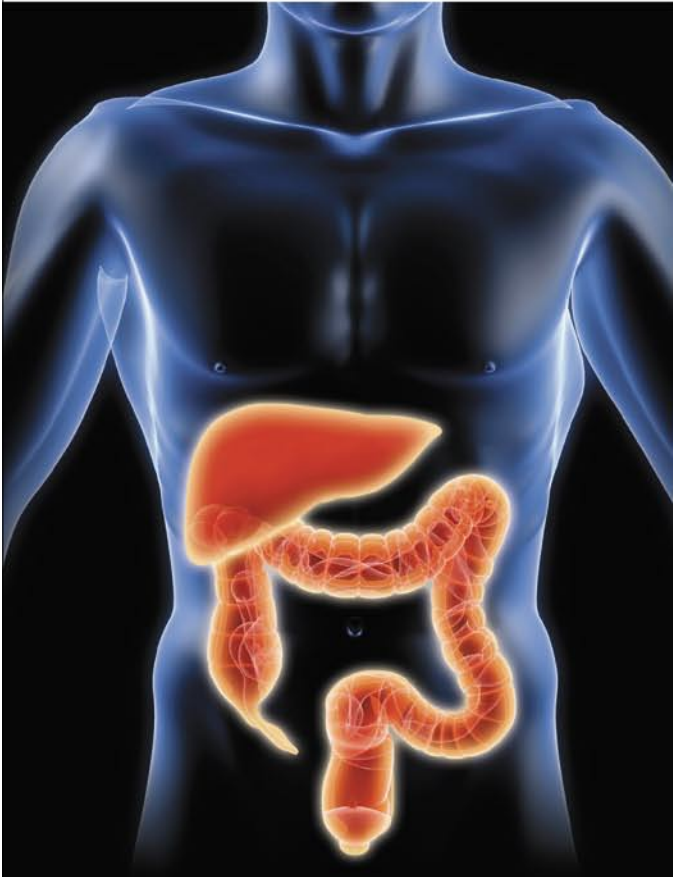
Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ выявил следующие показания к назначению будесонида:

- наличие сопутствующих заболеваний и состояний, течение которых могло потенциально ухудшиться при лечении преднизолоном — у 8 пациентов (в том числе уже имеющийся остеопороз — у 4, сахарный диабет — у 3, тромбоз глубоких вен нижних конечностей — у 1 пациента);
- возникновение на фоне ранее проводимой терапии преднизолоном побочных эффектов — у 9 пациентов. При этом у одного пациента зачастую наблюдалось сразу несколько побочных эффектов ГКС-терапии. Так, в трех случаях развился остеопороз, в двух — сахарный диабет, в одном — «стероидная пурпура», у 6 пациентов наблюдались значительные косметические изменения (выраженный кушингоидный синдром, интенсивный гипертрихоз);
- отказ пациента от приема системных ГКС — 7 человек.

будесонид

Буденофальк®



Направленная топическая терапия первой линии при воспалительных заболеваниях кишечника и печени

- Топический кортикостероид для эффективной терапии воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунных заболеваний печени
- Эффективность, равная традиционным кортикостероидам, без системных побочных эффектов
- Альтернатива системным стероидам при болезни Крона, язвенном колите, микроскопическом колите и аутоиммунном гепатите



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

В 17 случаях будесонид назначался для индукции ремиссии АИГ у первичных пациентов либо у пациентов, имевших рецидив заболевания на фоне отмены терапии или снижения доз ГКС. У 7 пациентов будесонид использовался для поддержания ремиссии после стандартного индукционного курса преднизолона (с достижением критериев полной либо неполной лабораторной ремиссии).

При АИГ в 5 случаях использовалась монотерапия будесонидом в дозе 9 мг (у этих пациентов имелись противопоказания к назначению азатиоприна — цитопения), а в 6 случаях назначалась комбинация будесонида 9 мг/сут и азатиоприна 50–100 мг/сут. При АИГ/ПБЦ в 9 случаях использовалось сочетание будесонида 9 мг/сут с УДХК (13–15 мг/кг/сут), а 4-м пациентам также назначался азатиоприн 50 мг/сут. Средняя продолжительность терапии на момент проведения анализа составила $20,3 \pm 11,1$ месяца (максимальная продолжительность — 36 месяцев). Результаты лечения представлены в табл.

У 15 пациентов (88,2% случаев) терапия будесонидом (в сочетании с азатиоприном и без него) позволила обеспечить ремиссию АИГ в течение первого года лечения. При этом достижение ремиссии наблюдалось в среднем через $8,3 \pm 3,4$ месяца от начала терапии. Побочных эффектов от приема будесонида в данной группе не отмечалось. В дальнейшем этим пациентам была продолжена поддерживающая терапия будесонидом с устойчивым сохранением ремиссии. У 10 пациентов при этом через год от начала лечения доза будесонида была снижена до 6 мг/сут.

Отсутствие клинико-лабораторного улучшения отмечалось у одного пациента с АИГ и одного с АИГ/ПБЦ. Была произведена замена будесонида на преднизолон в стандартной дозе, что также не привело к улучшению лабораторных показателей. У пациентки с АИГ/ПБЦ неполная лабораторная ремиссия позже была достигнута назначением метотрексата.

Пациентам, ранее получавшим преднизолон (10–15 мг/сут), терапия будесонидом была назначена через 6–12 месяцев от начала лечения с целью минимизации ранее развившихся побочных эффектов. В этих случаях замена преднизолона на будесонид проводилась постепенно, в течение 2–3 недель, для избежания «синдрома отмены» системного действия ГКС.

В результате у 4 пациентов весь период наблюдения сохранялась полная/неполная ремиссия, в том числе при дальнейшем снижении суточной дозы будесонида до 6 мг, а уровень лабораторных показателей соответствовал ранее наблюдавшемуся на терапии преднизолоном. У 3 пациентов ремиссия сохранялась при приеме будесонида в дозе 9 мг/сут, а рецидив АИГ возник после снижения до 3 мг/сут (1 пациент) и 6 мг/сут (2 пациента). Срок возникновения рецидива после изменения дозы составлял от 4 до 13 месяцев.

Следует отметить, что при переводе на будесонид в большинстве случаев наблюдалась регрессия ряда явлений, возникших ранее при приеме преднизолона: кушингоидного синдрома, гипергликемии, уменьшение интенсивности «стероидной пурпуры». У 2 пациентов с АИГ/ПБЦ отмечалось сохранение кушингоидного синдрома.

В настоящее время целью лечения АИГ является достижение ремиссии и последующее ее сохранение на минимальной поддерживающей дозе иммуносупрессоров [3]. Наши данные показывают высокую эффективность будесонида в индукции и поддержании ремиссии при АИГ и его вариантной форме и совпадают с результатами других авторов [4, 28–30]. При этом частота достижения ремиссии при ее индукции будесонидом соответствовала данным, приводимым для системных ГКС [3] при минимуме побочных эффектов. В случаях неэффектив-

ности будесонида в дальнейшем при лечении преднизолоном также наблюдалась гормонорезистентность.

При терапии АИГ/ПБЦ комбинацией УДХК с будесонидом (+/- азатиоприн) у всех пациентов наблюдалось улучшение лабораторного профиля, а ремиссия АИГ была достигнута в 77,8% случаев.

Будесонид был эффективен и при поддержании ремиссии, индуцированной ранее преднизолоном. Важно, что отдельные больные в нашем исследовании получали терапию будесонидом в течение 3 лет с сохранением его эффективности, что свидетельствует о возможности его длительного применения. В то же время при снижении поддерживающей дозы у 3 пациентов наблюдался рецидив заболевания. Именно вопросы снижения дозы при терапии будесонидом являются наименее разработанными и, несомненно, требуют проведения клинических исследований для выработки оптимальной тактики.

В настоящее время использование будесонида в России перестало относиться к разряду «off-label», поскольку для препарата Буденофальк в 2015 году официально зарегистрировано показание к применению «аутоиммунный гепатит без гистологических признаков цирроза печени» (у пациентов старше 18 лет). При этом согласно инструкции рекомендуются дозы 9 мг/сут (в 3 приема) при активном процессе на 6–12 месяцев и 6 мг/сут (в 2 приема) до 24 месяцев при поддерживающей терапии.

По нашему мнению, будесонид следует активно использовать в лечении АИГ и его вариантных форм у нецирротических больных без выраженных системных проявлений заболевания, особенно в группах риска развития стероидных осложнений.

Выводы

Будесонид является эффективным препаратом для индукции и поддержания ремиссии при АИГ, а также он может быть успешно использован в терапии АИГ/ПБЦ. ■

Литература

1. Soloway R. D., Summerskill H., Baggenstoss A. H. et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis // *Gastroenterol.* 1972. Vol. 63, № 5. P. 820–833.
2. Czaja A. J. Current and future treatments of autoimmune hepatitis // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 3, № 3. P. 269–291.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63, № 4. P. 971–10-04.
4. Rautiainen H., Färkkilä M., Neuvonen M. et al. Pharmacokinetics and bone effects of budesonide in primary biliary cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 24, № 11. P. 1545–1552.
5. Manns M. P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y. et al. European AIG-BUC Study Group: budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis // *Gastroenterol.* 2010. Vol. 139, № 4. P. 1198–1206.
6. Woynarowski M., Nemeth A., Baruch Y. et al. European AIG-BUC Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163, № 5. P. 1347–1353.
7. Delgado J. S., Vodonov A., Malnick S. et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study // *J. Dig. Dis.* 2013. Vol. 14, № 11. P. 611–618.
8. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51, № 2. P. 237–267.
9. Hemphfling W., Grunhage F., Dilger K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* 2003. Vol. 38, № 1. P. 196–202.
10. Mederacke I., Helfritz F., Puls F. et al. Budd-Chiari syndrome after treatment with budesonide in a cirrhotic patient with autoimmune hepatitis // *Ann Hepatol.* 2012. Vol. 11, № 1. P. 143–144.

11. Ивашкин В. Т., Буевров А. О., Маевская М. В., Абдулганиева Д. И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита [Электронный ресурс]. М., 2013. Режим доступа: <http://www.gastro.ru/?pageId=41>.
12. Manns M. P., Czaja A. J., Gorham J. D. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // *Hepatology*. 2010. Vol. 51, № 6. P. 2193–2213.
13. Gleeson D., Heneghan A. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis // *Gut*. 2011. Vol. 60, № 12. P. 1611–1629.
14. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases // *J. Hepatology*. 2009. Vol. 51, № 2. P. 237–267.
15. Ивашкин В. Т., Широкова Е. Н., Маевская М. В. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Российского Общества по Изучению Печени по диагностике и лечению холестаза // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25, № 2. С. 41–57.
16. Leuschner M., Maier K. P., Schlichting J. et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial // *Gastroenterology*. 1999. Vol. 117, № 4. P. 918–925.
17. Rautiainen H., Karkkainen P., Karvonen A. L. et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three year randomized trial // *Hepatology*. 2005. Vol. 41, № 4. P. 747–752.
18. Boberg K. M., Chapman R. W., Hirschfield G. M. et al. On behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue // *J. Hepatology*. 2011. Vol. 54, № 2. P. 374–385.
19. Mitchison H. C., Bassendine M. F., Malcolm A. J. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss // *Hepatology*. 1989. Vol. 10, № 4. P. 420–429.
20. Zhang H., Yang J., Zhu R. et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and budesonide for PBC–AIH overlap syndrome: a meta-analysis // *Drug Des. Devel. Ther.* 2015. Vol. 9. P. 567–574.
21. Голованова Е. В. Современные аспекты лечения больных с аутоиммунными заболеваниями печени // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015. № 3. С. 9–15.
22. Silveira M. G., Lindor K. D. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15, № 3. P. 365–372.
23. Hennes E. M., Zeniya M., Czaja A. J. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // *Hepatology*. 2008. Vol. 48, № 1. P. 169–176.
24. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L. et al. Primary biliary cirrhosis — autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy // *J. Hepatology*. 1998. Vol. 28, № 2. P. 296–301.
25. Lohse A. W., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis // *J. Hepatology*. 2011. Vol. 55, № 3. P. 171–182.
26. Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N. et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. 2008. Vol. 48, № 3. P. 871–877.
27. Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial // *J. Hepatology*. 2000. Vol. 32, № 4. P. 561–566.
28. Csepregi A., Rocken C., Treiber G. et al. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12, № 9. P. 1362–1366.
29. Zandieh I., Krygier D., Wong V. et al. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada // *Can. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 22, № 4. P. 388–392.
30. Wiegand J., Schuler A., Kanzler S. et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis // *Liver Int.* 2005. Vol. 25, № 5. P. 927–934.

ОДИН НОМЕР бесплатно









App Store



Google play

Влияние пробиотиков на состояние защитного барьера и иммунную систему желудочно-кишечного тракта

Д. В. Усенко¹, доктор медицинских наук

С. В. Николаева, кандидат медицинских наук

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. Обобщены результаты экспериментальных исследований влияния пробиотического штамма *L. casei* DN-114001 на состав и метаболическую активность микробиоты, слизистый кишечный барьер и иммунную систему желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, дети, лечение, профилактика, кишечные инфекции.

Abstract. Outcomes of experimental studies of probiotic strain *L. casei* DN-114001 influence on the composition and probiotic activity of microbiota, mucous intestinal barrier and immune system of gastrointestinal tract were generalized.

Keywords: microbiota, probiotics, children, treatment, prevention, intestinal infections.

Вовлеченность микробиоты организма человека в нашу жизнь, ее влияние на онтогенез с момента внутриутробного развития до конца жизни, а также развитие человека как биологического вида поражает и поддерживает постоянный интерес к данной теме на протяжении последних ста лет. Основоположником науки о «полезных микроорганизмах» является лауреат Нобелевской премии за 1908 г. И. И. Мечников, который на заре становления иммунологии указывал на центральную роль биопленки из сотен видов микроорганизмов, покрывающих кожу и слизистые организма, в поддержании духовного и физического здоровья человека, его устойчивости к воздействию неблагоприятных внешних факторов.

За прошедшее столетие в изучении микробиоты были сделаны сотни открытий, позволивших уточнить ее роль и механизмы воздействия на организм человека, созданы сотни лекарственных препаратов и продуктов функционального питания, направленных на поддержание ее баланса. В настоящее время результаты анализа генетического материала, собранного в ходе реализации международного проекта «Микробиом человека», крупнейшими программами которого стали «Human Microbiome Project», реализуемый в США, и европейский проект «MetaHIT» [1], позволяют говорить о том, что микробиота человека включает до 10 тысяч микроорганизмов [2]. Большинство из них (88%) попадают в четыре филы (крупнейшие таксономические единицы бактерий и архей) — *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [3]. Благодаря такому разнообразию объем генетического материала микроорганизмов, обитающих в организме человека, превышает 8 миллионов уникальных кодирующих генов, что в 360 раз больше, чем собственно человеческих (22 тысячи).

В начале текущего года была предпринята попытка развенчать миф о 10-кратном численном превосходстве пред-

ставителей микробиоты над количеством клеток организма человека, более 40 лет назад появившийся по результатам исследований микробиолога Томаса Лаки (1972) [4]. Группа израильских и канадских ученых установила, что организм «среднего человека» (с массой тела около 70 кг, в возрасте от 20 до 30 лет и ростом 1,7 метра) состоит из 30 триллионов клеток, а бактериальных клеток в его организме содержится 39 триллионов [5]. При этом у другого человека может быть в два раза больше или в два раза меньше бактерий, но наиболее вероятно, что соотношение близко к равному. Однако очевидно, что не численность, а состав и соотношение видов микроорганизмов играют решающую роль в системе «микробиота—хозяин».

Наиболее представительной и значимой для человека является микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В повседневной практике врач сталкивается с задачей выбора эффективных и безопасных средств для коррекции ее нарушений, уменьшения негативного воздействия проводимой терапии (в первую очередь антибактериальными и химиопрепаратами), а также стимуляции ее защитных функций, реализуемых как на локальном, так и системном уровне. Арсенал средств включает пробиотики, пребиотики, синбиотики и пробиотические продукты питания с доказанной эффективностью. Пробиотические бактерии реализуют свою функциональность на трех уровнях организма:

- первый — микробиота ЖКТ;
- второй — эпителиальный барьер ЖКТ;
- третий — иммунная система.

Количество пробиотических штаммов, а также лекарственных препаратов пробиотиков и пробиотических продуктов питания увеличивается год от года. Это существенно затрудняет выбор наиболее эффективного и требует анализа большого числа клинических и экспериментальных исследований.

В данной статье обобщены результаты экспериментальных исследований влияния пробиотического штамма *L. casei* DN-114001 (*L. paracasei* CNCMI-1518) на состав и метаболи-

¹ Контактная информация: dusenko@rambler.ru

ческую активность микробиоты, слизистый кишечный барьер и иммунную систему ЖКТ, а также клинических исследований профилактической эффективности пробиотического кисломолочного продукта (ПКП) Actimel, содержащего данный штамм в концентрации 1×10^8 КОЕ/мл.

Влияние *Lactobacillus casei* DN-114001 на микробиоту желудочно-кишечного тракта

Воздействие пробиотиков на микробиоту ЖКТ многопланово. Наиболее изучены механизмы антагонистического влияния на факультативную микробиоту за счет снижения внутрипросветной pH, синтеза бактериоцинов и лантабиотиков, продукты микробного метаболизма (молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода, сероводород), конкуренции за пищевые субстраты и факторы роста, а также блокирование мест прикрепления и инвазии в слизистую оболочку.

Одним из наиболее ожидаемых результатов пробиотической терапии наряду с подавлением активности факультативной микробиоты является повышение количества фекальных лакто- и бифидобактерий, а также нормализация метаболической активности микробиоты ЖКТ.

В одном из первых исследований по оценке влияния пробиотического штамма *L. casei* DN-114001 на микробиоту ЖКТ гнотобионтных крыс был отмечен рост популяции бифидобактерий, а также модулирована активность метаболических и энзиматических параметров [6]. Концентрации короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой и масляной) были значимо выше в группе животных, получавших ПКП с *L. casei* DN-114001, в сравнении с особями, получавшими кисломолочный продукт без пробиотиков и молочное желе.

В рамках исследования Pedone исследована динамика содержания лактобактерий в фекалиях здоровых детей в возрасте 10–18 месяцев, получавших в течение 30 дней один из трех продуктов: молоко, ферментированное *L. bulgaricus* и *S. thermophilus*, ПКП, содержащий *L. casei* DN-114001, молочное желе [7]. Распределение детей проходило случайным образом, после 1-недельного вводного периода. Образцы кала собирали во время вводного периода (D-8, D0), через 2 недели и 1 месяц приема продуктов (D15, D30) и в конце наблюдения (D38). Как показали результаты исследования, в группе, употреблявшей ПКП, содержащий *L. casei* DN-114001, количество детей, имеющих популяцию *Lactobacillus* в концентрации выше $\log_{10}$ КОЕ/г, достоверно увеличилось с 18% до 68% ($p < 0,05$) в сравнении с другими группами. В этой же группе выявлено снижение активности β -глюкуронидазы и β -гликозидазы ($p < 0,05$), особенно у тех детей, у которых активность этих ферментов была первоначально высокой, что демонстрирует положительное влияние ПКП с *L. casei* DN-114001 на метаболическую активность кишечной флоры. Таким образом, представленные результаты показывают, что ПКП с *L. casei* DN-114001 может способствовать восстановлению баланса и метаболической активности кишечной микробиоты.

Влияние *Lactobacillus casei* DN-114001 на слизистую оболочку кишечника

Защитный муциновый слой покрывает эпителий ЖКТ. Этот слой функционирует как активный барьер, который синтезируется и секретируется бокаловидными клетками [8]. Достоверное увеличение числа бокаловидных клеток кишечника происходит в результате включения в рацион питания животных (мышей) ПКП, содержащего *L. casei* DN-114001 [9].

Первыми с пробиотиками в кишечнике взаимодействуют эпителиальные клетки кишечника (ЭКК). Повышение адгезивных свойств пробиотических бактерий может усилить их выживаемость в ЖКТ, обеспечивая лучшую активацию эпителиальных клеток кишечника [10].

Контакт пробиотических микроорганизмов с ЭКК является первым этапом, необходимым для трансдукции сигналов, которые стимулируют иммунный ответ в кишечнике, что было продемонстрировано для *L. casei* DN-114001 [9, 11]. В исследовании на мышах, получивших перорально суспензию *L. casei* DN-114001 (10^9 КОЕ/мл), уже через 10 минут было отмечено взаимодействие данного пробиотического микроорганизма с микроворсинками энтероцитов, что приводило к активации ЭКК в виде увеличения числа мультивезикулярных телец в их цитоплазме [9].

Важную роль во взаимодействии пробиотических микроорганизмов с ЭКК играют toll-подобные рецепторы (TLR), стимуляция которых вызывает продукцию клетками ИЛ-6, ИЛ-1 и ИЛ-8 [12]. В исследовании С. М. Galdeano с соавт. (2009) степень активации ЭКК у мышей, получавших ПКП, содержащий *L. casei* DN-114001, оценивали путем измерения высвобождения ИЛ-6 из энтероцитов [9]. Было установлено существенное повышение продукции ИЛ-6, однако его уровень был ниже, чем в ответ на воздействие патогенных бактерий [13]. Данный цитокин инициирует и поддерживает взаимодействие ЭКК и иммунных клеток кишечника, а также участвует в индукции образования IgA в ходе клональной селекции В-клеток [14].

Непосредственное взаимодействие пробиотических микроорганизмов с ЭКК способно повышать их устойчивость к воздействию патогенных бактерий и вирусов. В исследовании М. Freitas с соавт. (2003) на модели эпителиальных клеток линии HT29-TX была изучена способность *L. casei* DN-114001 препятствовать адгезии ротавируса [15]. Было показано, что инкубирование клеток кишечного эпителия линии HT29-TX в среде, содержащей 20% надосадочной жидкости, взятой от культуры *L. casei* DN-114001, усиливало связывание β -галактозы со специфическими лектинами более чем на 60%, а также уменьшало инфицирование клеток ротавирусом на 70%.

В другом исследовании эпителиальные клетки кишечника человека линии T84, инфицированные энтеропатогенной *E. coli* (EPEC), инкубировали в присутствии *L. casei* DN-114001 в двух режимах: совместное инкубирование (патогенный и пробиотический штаммы одновременно инкубировали с клетками T84) и постинфекционное (пробиотик добавляли через 3 ч после инфицирования патогенными бактериями) [16]. В обоих случаях совместное инкубирование в присутствии *L. casei* DN-114001 препятствовало снижению трансэпителиальной резистентности, вызванному *E. coli*, и одновременно ингибировало увеличение индуцированной энтеропатогенными кишечными палочками парacellularной проницаемости.

Влияние *Lactobacillus casei* DN-114001 на иммунную систему желудочно-кишечного тракта

Пробиотические бактерии или фрагменты их бактериальных стенок успешно взаимодействуют с многочисленными клетками иммунной системы кишечника. Однако иммунотропность пробиотических штаммов имеет существенные различия. Так, пробиотический штамм *L. casei* CRL-431 вызывал увеличение количество клеток продуцентов IgA, дендритных клеток и макрофагов, но не оказывал значимого влияния

яния на количество CD4⁺ или CD8⁺ Т-лимфоцитов в тонкой кишке [17]. Для штамма *L. casei* DN-114001, напротив, была продемонстрирована способность стимулировать не только активность IgA⁺ клеток, но также вызывать увеличение числа CD8⁺ и CD4⁺ лимфоцитов в биоптатах тонкой кишки [18].

Большое значение имеет изучение механизмов взаимодействия пробиотиков с системой врожденного иммунитета как первой универсальной линией иммунологической защиты организма. По данным С.М. Galdeano и G. Perdigon (2006), пробиотические бактерии вызывают активацию макрофагов и дендритных клеток [19, 20]. Говоря о влиянии пробиотических продуктов на систему врожденного иммунитета, можно привести данные исследования С.М. Galdeano с соавт. (2009), показавшего, что включение в рацион мышей ПКП с *L. casei* DN-114001 вызывало увеличение количества макрофагов в lamina propria по сравнению с животными без особого кормления, однако не влияло на количество дендритных клеток. При этом изменения количества макрофагов не были связаны с экспрессией клеточных рецепторов CD 206 и TLR-4 [9].

Пробиотические лактобактерии демонстрируют существенные отличия в способности индуцировать выделение дендритными клетками про- и противовоспалительных цитокинов. В работе Н.Р. Cristensen с соавт. (2002) была продемонстрирована способность *L. casei* стимулировать продукцию ИЛ-6, ИЛ-12 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), а также экспрессию маркеров созревания ДК, тогда как штамм *Lactobacillus reuteri* характеризовался слабой цитокин-индуцирующей активностью и подавлял секрецию цитокинов и экспрессию маркеров созревания [21]. Полученные результаты позволяют предположить, что разные виды/штаммы лактобактерий могут оказывать различное влияние на функционирование дендритных клеток и таким образом осуществлять регуляцию первоначальных этапов иммунного ответа.

Учитывая тот факт, что ПКП являются элементом ежедневного рациона человека, эффекты их долговременного применения также требуют экспериментальной оценки. В исследовании, выполненном С.М. Galdeano и G. Perdigon (2004), включение ПКП, обогащенного *L. casei* DN-114001, в рацион мышей на длительный период (98 дней) сопровождалось увеличением концентрации ФНО- α и интерферона γ (ИФН- γ), секретируемых активированными Т-клетками, NK, макрофагами и ДК собственной пластинки кишечника [11].

Профилактическая эффективность кисломолочного продукта, обогащенного *Lactobacillus casei* DN-114001

Инфекции ЖКТ традиционно являются объектом для оценки профилактической эффективности пробиотиков и ПКП. В многоцентровом исследовании, проведенном С.А. Pedone с соавт. в 2000 году во Франции, принимали участие 928 детей в возрасте от 6 до 24 месяцев, из которых 463 получали пробиотический продукт, содержащий *L. casei* DN-114001, а 465 — в качестве плацебо — традиционный йогурт [7]. В течение 12-недельного периода употребления изучаемых продуктов число детей, перенесших острые кишечные инфекции (ОКИ), было значительно ниже в группе, получавшей пробиотический продукт (15,9%), чем в группе, получавшей йогурт (22%) ($p = 0,029$). Кроме этого, после 12 недель исследования количество детей, у которых обнаруживали антиген ротавируса в кале, уменьшилось с 5,21% до 0,29% в 1-й группе, что достоверно более значимо, чем во 2-й группе — с 4,81% до 2,2%.

Второй по частоте применения пробиотиков является проблема профилактики антибиотико-ассоциированной диареи (ААД), в том числе *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Кисломолочный продукт, содержащий *L. casei* DN-114001, продемонстрировал высокую эффективность в профилактике ААД [22]. В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было установлено, что на фоне системной антибактериальной терапии ААД возникла у 7 (12%) из 57 больных, получавших пробиотический продукт, по сравнению с 19 (34%) из 56 больных в группе плацебо ($p = 0,007$). Абсолютное снижение риска составило 21,6% (с доверительным интервалом (ДИ) от 6,6% до 36,6%), а необходимое число пролеченных больных для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода (НТТ) оказалось равно 5 (ДИ от 3 до 15). В основной группе участников не было выявлено ни одного случая *C. difficile*-диареи. Напротив, в группе плацебо такая диарея имела место у 9 из 53 больных (17%) ($p = 0,001$). Абсолютное снижение риска *C. difficile*-диареи составило 17% (ДИ от 7% до 27%).

Большее число исследований посвящено оценке пробиотиков и пробиотических продуктов в профилактических и терапевтических программах при острых респираторных инфекциях у детей и взрослых. Оценка эффективности кисломолочного продукта, содержащего пробиотический штамм *L. casei* DN-114001, проводилась в исследовании DRINK [23]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с сокрытием принадлежности субъектов к группе в округе Вашингтон (США) приняли участие 638 детей в возрасте 3–6 лет, посещающих детские сады или школы. Участники на протяжении 90 дней употребляли пробиотический продукт (основная группа) или продукт-плацебо без живой культуры. Установлено, что частота распространенных инфекционных заболеваний (острые респираторные заболевания + ОКИ) в основной группе (0,0782 случаев на 100 человеко-дней) была на 19% ниже, чем в группе плацебо (0,0986 случаев на 100 человеко-дней) (показатель заболеваемости — 0,81, 95% ДИ: 0,65; 0,99) ($p = 0,046$). Частота инфекций верхних дыхательных путей в основной группе (0,027 случая на 100 человеко-дней) была на 18% ниже, чем в группе плацебо (0,033 случая на 100 человеко-дней) (показатель частоты — 0,82, 95% ДИ: 0,68, 0,99, $p = 0,036$).

Заключение

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

Литература

1. Электронный ресурс: http://www.genomeweb.com/node/1089736?hq_e=el&hq_m=1293079&hq_l=1&hq_v=8701270008.
2. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human Microbiome in Health and Disease // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2012; 7: 99–122.
3. Arumugam M. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011; 473 (7346): 174–180.
4. Luckey T. Introduction to intestinal microecology // Am. J. Clin. Nutr. 1972; 25: 1292–1294.



На правах рекламы

Для медицинских работников

DANONE

Actimel®

L. CASEI IMUNITASS И ВИТАМИНЫ B6 + D3
ПОМОГАЕТ УКРЕПЛЯТЬ ИММУНИТЕТ*

Пробиотический кисломолочный продукт Actimel®:

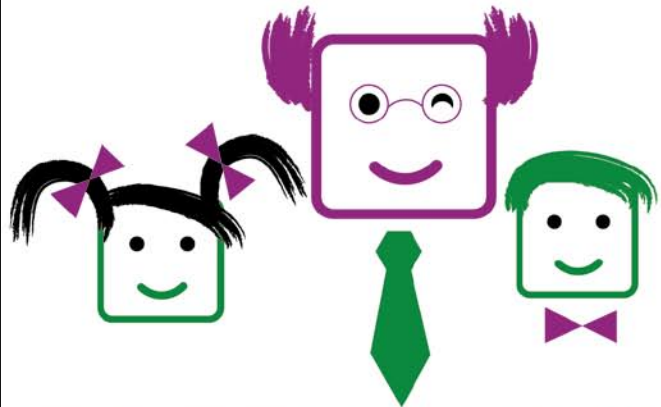
- А содержит специальный пробиотический штамм лактобактерий L.Casei Imunitass
- А помогает укреплять иммунитет ребенка
- А эффективность Actimel® подтверждена клиническими исследованиями* с участием детей и взрослых.

Рекомендовано Российским научным обществом иммунологов для ежедневного употребления

*28 международных исследований



НОВИНКА
для
ДЕТЕЙ
старше 3-х лет



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета
1980 руб.

Реклама

Д. П. Крочук, А. Дж. Манн
перевод с английского под редакцией
Н. Г. Короткого

СИМПТОМЫ
И
СИНДРОМЫ
«краткий словарь-справочник»
Получить редакцию: АНН-2-000000

ДЕТСКАЯ
ДЕРМАТОЛОГИЯ

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

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 31 декабря 2016 г.

16+

5. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. bioRxiv preprint first posted online Jan. 6, 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/036103>.
6. Djouzi Z. The association of yogurts starters with *Lactobacillus casei* DN 114–001 in fermented milk alters the composition and metabolism of intestinal microflora in germ-free rats and in human flora-associated rats // *Journal of Nutrition*. 1997, 127: 2260–2266.
7. Pedone C. A., Arnaud C. C., Postaire E. R., Bouley C. F., Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhea // *Int. J. Clin. Prac.* 2000; 54 (9): 568–571.
8. Mack D. R., Michail S., Wei S., McDougall L., Hollingsworth M. A. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression // *Am. J. Physiol.* 1999, 276, G941–G950.
9. Galdeano C. M., de Moreno de LeBlanc A., Carmuega E., Weill R., Perdigon G. Mechanisms involved in the immunostimulation by probiotic fermented milk // *J. Dairy Res.* 2009, 76, 446–454.
10. Bezkorovainy A. Probiotics: Determinants of survival and growth in the gut // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 73, 399 S–405 S.
11. Galdeano C. M., Perdigon G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation // *J. Appl. Microbiol.* 2004, 97, 673–681.
12. Haller D., Bode C., Hammes W. P., Pfeifer A. M., Schiffrin E. J., Blum S. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures // *Gut*. 2000, 47, 79–87.
13. Vinderola G., Matar C., Perdigon G. Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: Involvement of Toll-like receptors // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2005, 12, 1075–1084.
14. Beagley K. W., Eldridge J. H., Aicher W. K., Mestecky J., Di Fabio S., Kiyono H., McGhee J. R. Peyer's patch B cells with memory cell characteristics undergo terminal differentiation within 24 hours in response to interleukin-6 // *Cytokine*. 1991, 3, 107–116.
15. Freitas M., Tavan E., Thoreux K. et al. *Lactobacillus casei* DN 114–001 and *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482 inhibit rotavirus infection by modulating apical glycosylation pattern of cultured human intestinal HT29-TX cells // *Gastroenterol.* 2004, 124 (Suppl 1): A475–A476.
16. Parassol N., Freitas M., Thoreux K. et al. *Lactobacillus casei* DN 114–001 inhibits the increase in paracellular permeability of enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells // *Res Microbiol.* 2005, 156 (2): 256–262.
17. Galdeano C. M., de Moreno de LeBlanc A., Vinderola G., Bonet M. E., Perdigon G. Proposed model: Mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria // *Clin. Vaccine Immunol.* 2007, 14, 485–492.
18. De Moreno de LeBlanc A., Chaves S., Carmuega E., Weill R., Antoine J., Perdigon G. Effect of long-term continuous consumption of fermented milk containing probiotic bacteria on mucosal immunity and the activity of peritoneal macrophages // *Immunobiology*. 2008, 213, 97–108.
19. Galdeano C. M., Perdigon G. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity // *Clin. Vaccine Immunol.* 2006, 13, 219–226.
20. Wen H., Schaller M. A., Dou Y., Hogaboam C. M., Kunkel S. L. Dendritic cells at the interface of innate and acquired immunity: The role for epigenetic changes // *J. Leukoc. Biol.* 2008, 83, 439–446.
21. Cristensen H. R., Frokiaer H., Pestka J. J. *Lactobacilli* differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells // *J. Immunol.* 2002; 168: p. 171–178.
22. Hickson M., D'Souza A., Muthu N. et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial // *BMJ*. 2007; 335: 80–85.
23. Merenstein D., Murphy M., Fokar A. et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial // *Eur J Clin Nutr.* 2010 July; 64 (7): 669–677.

Дуоденогастральный рефлюкс и фармакологическая кислотосупрессия как факторы, лимитирующие взаимозаменяемость препаратов рабепразола натрия

С. Ю. Сереброва¹, доктор медицинских наук
 А. Б. Прокофьев, доктор медицинских наук, профессор
 Л. М. Красных, кандидат биологических наук
 Г. Ф. Василенко, кандидат биологических наук
 М. В. Журавлева, доктор медицинских наук, профессор
 Е. В. Ших, доктор медицинских наук, профессор
 Г. В. Раменская, доктор фармацевтических наук, профессор
 В. Г. Кулес, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
 В. В. Архипов, доктор медицинских наук
 Б. К. Романов, доктор медицинских наук

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ, Москва

Резюме. С помощью двухэтапного теста сравнительной кинетики растворения, моделирующего патологический дуоденогастральный рефлюкс и состояние фармакологической кислотосупрессии, изучена стабильность таблеток оригинального препарата и воспроизведенных препаратов (генериков) рабепразола натрия в указанных условиях.

Ключевые слова: рабепразол, воспроизведенное лекарственное средство, генерик, взаимозаменяемость, рефлюкс, ингибиторы протонной помпы.

Abstract. The two-stage Comparative dissolution testing in vitro modeling pathological duodenal reflux and condition of pharmacologic acid suppression is acceptable to study the stability of the original generic tablets of rabeprazole natrium in these conditions.

Keywords: rabeprazole, generics, interchangeability, reflux, proton pump inhibitors.

Большинство лекарственных средств на современном фармацевтическом рынке являются воспроизведенными (генерическими). Понятие «Воспроизведенное лекарственное средство» в России введено Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Глава 1, Статья 4, п. 12. Согласно изменениям, внесенным в 61-ФЗ Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ, «воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями».

В США на долю генерических препаратов приходится 12% фармрынка, в Канаде — 64%, в Японии — 30%. Доля генериков на рынках европейских стран колеблется от 25% и в некоторых

странах приближается к 100%. Высокий уровень представительства генерических лекарственных препаратов отмечается в Германии (85%), Польше (85%), Великобритании (80%) и Франции (80%). В России на долю генериков приходится абсолютное большинство. Так, в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации в 2010 г. было зарегистрировано 19347 наименований, из них оригинальные препараты составляли всего 7,5% (1451), воспроизведенные лекарственные средства — 92,5% (17896 наименований) [1]. Большое количество воспроизведенных лекарственных средств на рынке обусловлено экономическими факторами и необходимостью обеспечить доступ к современным препаратам для широких слоев населения [2]. Однако при этом признается, что не всегда увеличение количества лекарственных средств проходит с гарантией поддержания их высокого качества.

В свете стратегии «Фарма-2020» на период до 2020 года должно произойти «увеличение обеспеченности населения, учреждений системы здравоохранения и Вооруженных Сил РФ жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами отечественного производства, стимулиро-

¹ Контактная информация: svetasurebrova@mail.ru

вание разработки и производства аналогов импортируемых генериковых и инновационных лекарственных средств» [3]. В этой связи остро встает проблема необходимости доказательства взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств. Согласно требованиям Федерального закона от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», информация о взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения подлежит включению в государственный реестр лекарственных средств до 1 января 2018 года.

В то же время четкие критерии взаимозаменяемости пока не сформированы, взгляды на них стран-участников ЕврАзЭС, регламентирующие документы которых в сфере обращения лекарственных средств должны быть гармонизированы, различаются. Пока же отсутствие четких критериев взаимозаменяемости ведет не только к отсутствию возможности полноценной замены лекарственных средств, но и к подрыву этической стороны применения принципов конкуренции, которые лежат в основе действующего законодательства в сфере госзакупок.

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрированы ингибиторы протонной помпы, соответствующие шести международным непатентованным наименованиям: омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол, декслансопразол.

Ранее наш интерес вызвало снижение биодоступности лансопразола у пациентов с обострением и неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (относительная биодоступность соответственно 54,0% и 57,0%; сравнение со здоровыми добровольцами) [4]. Долгий информационный поиск причин, по которым снижается биодоступность действующего вещества препарата-генерика, привел нас к выводу, что одной из вероятных таких причин может быть патологический дуоденогастральный рефлюкс.

За дуоденогастральный рефлюкс принимается «зазубренное» ощелачивание или быстрое повышение pH в антральном отделе выше 4, не связанное с приемом пищи или поступлением слюны [5]. У больных с обострением язвенной болезни дуоденогастральный рефлюкс, как правило, обнаруживается в выраженной форме. Этот факт расценивается как защитно-компенсаторная реакция на раздражающее действие желудочного сока в отношении воспаленной слизистой оболочки. При этом отмечается более торпидное течение язвенной болезни в тех случаях, когда дуоденогастральный рефлюкс отсутствует [6, 7]. Для патологического рефлюкса, диагностируемого с применением критериев Ritchie, характерны подъемы $\text{pH} > 7$; имеет значение продолжительность таких подъемов [8]. Высокоамплитудные колебания pH в желудке, связанные с патологическим дуоденогастральным рефлюксом, могут приводить к раннему высвобождению действующего вещества из кишечнорастворимой лекарственной формы, в этом случае последующее быстрое снижение pH, связанное с высокой интенсивностью кислотопродукции, будет способствовать частичному разрушению нестойких действующих веществ, что, соответственно, снизит их биодоступность.

Также в тесте *in vitro* нами было показано, что, несмотря на заявляемое свойство кишечнорастворимых лекарственных форм высвобождать действующее вещество при pH, близких к значениям в тонкой кишке, таблетки воспроизведенного омепразола разрушаются уже при pH 3, в отличие от таблеток оригинального эзомепразола. Это также имеет большое значение, так как при адекватной курсовой антисекреторной тера-

пии среднесуточные значения внутрижелудочного pH достигают 3 либо 4 и более. В соответствии с работами D. W. Burget, N. J. Bell с соавт., это оптимальное условие для репарации слизистых оболочек при язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [9, 10].

Целью исследования было выявление возможного влияния патологического дуоденогастрального рефлюкса и курсовой фармакологической кислотосупрессии на стабильность лекарственных форм оригинального препарата рабепразола натрия (Парие) и воспроизведенных препаратов рабепразола натрия, доступных в аптечной сети г. Москвы на 01.10.2015 года.

Методика исследования

В качестве объектов исследования были выбраны препараты рабепразола натрия 20 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, приобретенные в аптечной сети г. Москва и зарегистрированные для медицинского применения в РФ.

В качестве референтного препарата (РП) использован препарат рабепразола натрия компании-оригинатора (Парие). Исследуемые препараты: воспроизведенное лекарственное средство (генерик) № 1 (ВЛС1), воспроизведенное лекарственное средство (генерик) № 2 (ВЛС2).

Воздействие патологического дуоденогастрального рефлюкса и курсовой фармакологической кислотосупрессии на стабильность таблеток рабепразола натрия мы изучали в сравнительном тесте кинетики растворения с последовательной экспозицией в растворах со значениями pH, имитирующими указанные состояния. Кинетику растворения рабепразола натрия мы изучали в средах с pH 7,0 и pH 4,0 [11]. Расчет временной точки, означающей время воздействия патологического дуоденогастрального рефлюкса, проводился по доле времени, в течение которого при данном состоянии pH превышает значение 7,0 [8].

Количественное определение рабепразола натрия проводили по модифицированной методике [12] с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со спектрофотометрическим детектированием. В качестве подвижной фазы использовали смесь фосфатного буфера с ацетонитрилом (60:40 об/об). Разделение проводили на колонке ODS Hypersil 125 × 4,6 мм (5 мкм) со скоростью потока 0,9 мл/мин. Элюирование осуществлялось в изократическом режиме.

Статистическую обработку проводили с помощью программы MS Excel. Эквивалентность профилей растворения лекарственных средств рабепразола натрия оценивали исходя из фактора сходимости f_2 . Для каждой временной точки производился расчет стандартных отклонений (RSD, %).

Результаты исследования считались достоверными, если соответствовали действующим нормативным требованиям [13]. Величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не должна превышать 10% для всех временных точек за исключением первой.

Факторы сходимости (f_2) и различия (f_1) рассчитывали по формулам:

$$f_1 \times 100\% \\ f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n)^2]^{-0.5} \times 100 \},$$

где: n — число временных интервалов отбора проб; Rt и Tt — процентное содержание определяемого вещества (среднее значение), высвободившегося в среду растворения, в каждый момент времени (t) из препарата сравнения (R) и испытуемого препарата (T) [14].

Фактор сходимости f_2 представляет собой логарифмическое преобразование значения суммы квадратов ошибок, рассчитан-

ных по разности между испытуемым (T_t) и референтным (R_t) препаратом во всех временных точках отбора [4]. При полном сходстве кривых растворения f_2 принимает значение 100.

Для подтверждения схождения профилей растворения использовали фактор различия f_1 . Фактор различия f_1 отражает процент ошибки между двумя кривыми по всем точкам времени. Он равняется нулю, если профили сравниваемых препаратов идентичны. По мере увеличения различий между двумя профилями растворения значение фактора различия возрастает.

Профили растворения принято считать подобными, если значение f_1 находится в пределах диапазона от 0 до 15, а значение f_2 — в диапазоне от 50 до 100.

Для каждой временной точки производился расчет величин относительного стандартного отклонения для оценки достоверности результатов.

Результаты

Усредненные значения количества рабепразола натрия, высвободившегося в раствор из изучаемых лекарственных средств (таблетки 20 мг), приведены в табл.

Как видно из представленных данных (табл.), высвобождение рабепразола натрия в среде растворения с $pH = 7,0$ из препарата ВЛС2 начинается с 12-й минуты, а из препаратов РП и ВЛС1 — с 20-й минуты. Согласно данным по фармакокинетике рабепразола натрия и сведениям по доле времени, в течение которого при патологическом рефлюксе внутрижелудочный pH превышает значение 7,0 [4, 8], это означает, что рабепразола натрия будет выходить из лекарственной формы ВЛС2 под влиянием патологического дуоденогастрального рефлюкса уже в желудке. К 45 минутам в раствор переходит из препарата РП 79,2% рабепразола натрия, из ВЛС1 — 82,4%, из препарата ВЛС2 — 72,3%.

В среде растворения с $pH 4,0$ высвобождение рабепразола натрия происходит только из таблеток ВЛС1, что свидетельствует о неустойчивости его кишечнорастворимой оболочки в среде желудка с $pH 4,0$, соответствующим среднесуточным значениям pH при адекватной курсовой кислотосупрессии.

Усредненные профили растворения РП, ВЛС1 и ВЛС2 в среде растворения $pH 7,0$ представлены на рис. 1 и 2.

Изучение кинетики высвобождения рабепразола натрия из исследуемых воспроизведенных лекарственных средств в среде растворения $pH 7,0$ показало, что имеются существенные различия в динамике высвобождения рабепразола натрия из препарата ВЛС2, по сравнению с РП. Фактор сходимости составил $f_2 = 48,9$, а фактор различия — 19,9. Величины относительного стандартного отклонения превышали рекомендуемые нормы.

Различия в динамике высвобождения также были отмечены для ВЛС1. Факторы сходимости и различия составили 52,2 и 26,2 соответственно. Не было получено достоверных данных для этой среды растворения, поскольку величины относительного стандартного отклонения превышали рекомендуемые нормы.

Усредненный профиль растворения препарата ВЛС1 в среде растворения $pH 4,0$ представлен на рис. 3.

Через час происходит полное высвобождение рабепразола натрия из препарата ВЛС1 в среде растворения $pH = 4,0$ (97,5%).

Полученные результаты свидетельствуют, что ВЛС1 и ВЛС2, несмотря на доказанную биоэквивалентность с референтным препаратом, не могут быть признаны взаимозаменяемыми с Париетом, так как:

1) через несколько дней курсового применения ВЛС1, когда среднесуточный pH в желудке достигнет целевых

Таблица

Результаты кинетики растворения исследуемых препаратов рабепразола натрия

Препарат	Среда растворения	Время отбора (мин)	Среднее значение высвобождения, %
РП 20 мг	Фосфатный буферный раствор $pH = 7,0$	10	—
		12	—
		15	—
		20	14,8
		30	56,2
		45	79,2
		60	58,4
ВЛС1 20 мг	Фосфатный буферный раствор $pH = 7,0$	10	—
		12	—
		15	—
		20	5,5
		30	38,8
		45	82,4
		60	68,9
ВЛС2 20 мг	Фосфатный буферный раствор $pH = 7,0$	10	—
		12	5,4
		15	14,1
		20	25,3
		30	68,8
		45	72,3
		60	58,6
ВЛС1 20 мг	Фосфатный буферный раствор $pH = 4,0$	10	—
		12	10
		15	19,5
		20	35
		30	57,3
		45	88,1
		60	97,5

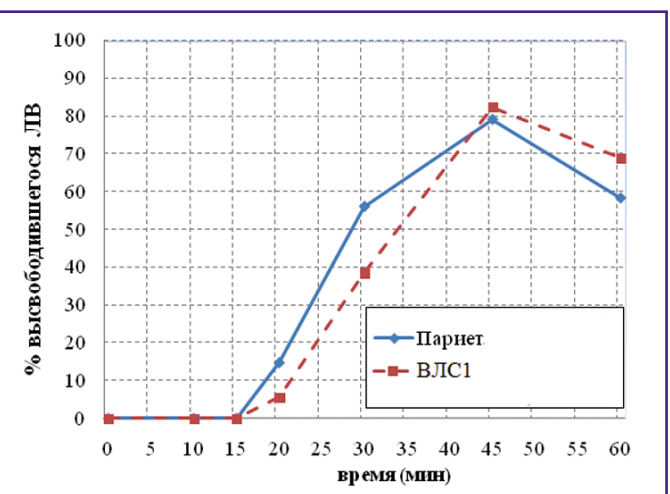


Рис. 1. Усредненные профили кинетики высвобождения рабепразола натрия из препаратов РП и ВЛС1 в фосфатном буферном растворе $pH 7,0$

значений ($pH = 4,0$), препарат начнет высвобождаться из кишечнорастворимой оболочки уже в желудке вследствие ее неустойчивости в среде с $pH = 4,0$; так как рабепразола натрия неустойчив в кислой среде (нейтральная среда имеет $pH = 7,0$; $pH = 4,0$ — все еще кислая среда), в ней он будет деградировать, т. е. ВЛС1 будет снижать собственную биодоступность и эффективность;

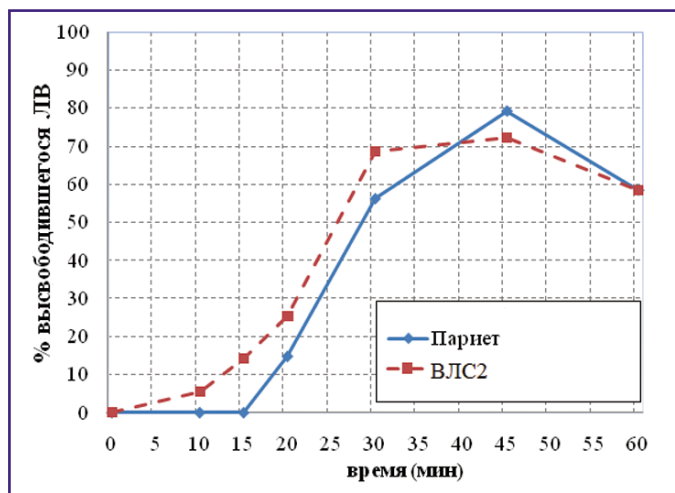


Рис. 2. Усредненные профили кинетики высвобождения рабепразола натрия из препаратов РП и ВЛС2 в фосфатном буферном растворе pH 7,0

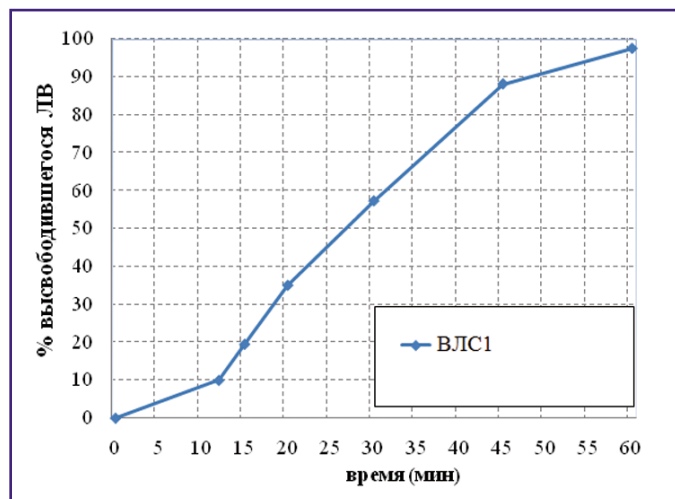


Рис. 3. Усредненный профиль кинетики высвобождения рабепразола натрия из таблеток ВЛС1 в фосфатном буферном растворе pH 4,0

- ВЛС2 неустойчив к действию патологического дуоденогастрального рефлюкса; у больных во время эпизодов рефлюкса будет разрушаться кишечнорастворимая оболочка ВЛС2 в просвете желудка, а при последующем возвращении pH к исходным сильноокислым значениям рабепразола натрия будет разрушаться со снижением его биодоступности и эффективности;
- в тонкой кишке в среде с pH = 7,0 ВЛС1 может высвобождаться из кишечнорастворимой оболочки медленнее, а ВЛС2 быстрее, чем РП; при ускорении или замедлении тонкокишечного транзита это может привести к изменению биодоступности воспроизведенных лекарственных средств, по сравнению с референтным препаратом;
- РП (Париет) устойчив к действию дуоденогастрального рефлюкса и фармакологической кислотосупрессии.

Обсуждение

Дуоденогастральный рефлюкс является неучтенным в методологии оценки фармацевтической эквивалентности фактором, который может влиять на биодоступность лекарственных средств, производимых в кишечнорастворимых оболочках, у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями

ми пищеварительного тракта. Кроме того, необходима оценка фармацевтической эквивалентности таких лекарственных средств в условиях, близких к внутрипросветному содержанию желудка при курсовом применении антисекреторных препаратов, т. е. следует изучать кинетику растворения в средах с pH 4,0. Нами показано, что из четырех генериков рабепразола натрия, доступных к настоящему моменту в аптечной сети г. Москвы, один неустойчив к действию высокоамплитудных колебаний внутрижелудочного pH, связанных с патологическим дуоденогастральным рефлюксом, второй нестабилен в среде желудка с pH 4,0, т. е. в условиях, обычных при курсовом применении антисекреторных препаратов, одним из которых и является рабепразола натрия.

Выводы

В соответствии с результатами сравнительного теста кинетики растворения с модифицированными условиями, симулирующими *in vitro* дуоденогастральный рефлюкс и курсовую медикаментозную кислотосупрессию, ВЛС1 и ВЛС2 дискредитированы по взаимозаменяемости с оригинальным препаратом рабепразола натрия. ■

Литература

- Хосева Е. Н., Морозова Т. Е. Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом // Качественная клиническая практика. 2013. № 2. С. 63–68.
- Нижегородцев Т. В. Доклад ФАС России о развитии конкуренции на фармацевтическом рынке Российской Федерации. http://fas.gov.ru/netcat_files/File/2_3_%20NIZHEGORDTSEV-RUS.docx.
- Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года. <http://pharma2020.ru>.
- Сереброва С. Ю. Сравнительная клиническая фармакология современных ингибиторов протонной помпы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009.
- Селезнева Э. Я. Внутрижелудочная pH-метрия в оценке секреторных и моторных нарушений желудка // Российский гастроэнтерологический журнал. 1998. № 4. С. 69–72.
- Ступин В. А., Сидянов С. В. Нарушения секреторной функции желудка при язвенной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997. Т. 7, № 4. С. 23.
- Сацукевич В. Н., Сацукевич Д. В. Факторы риска острых осложнений гастродуоденальных язв. М: Либерея, 1999. 416 с.
- Fuchs K. H., DeMeester T. R., Hinder R. A. et al. Computerized Identification of Pathologic Duodenogastric Reflux Using 24-hour Gastric pH Monitoring // Ann. Surg. 1991. Vol. 213, № 1. P. 13–20.
- Burget D. W., Chiverton S. G., Hunt R. H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // Gastroenterology. 1990 Aug; 99 (2): 345–351.
- Bell N. J., Burget D., Howden C. W., Wilkinson J., Hunt R. H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease // Digestion. 1992; 51 (Suppl 1): 59–67.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. М.: Гриф и К, 2013. 328 с.
- Karunakaran K., Navaneethan G., Elango K. P. Development of a New RP-UPLC Method for the Determination of Rabeprazole Sodium in Pharmaceutical Formulation and Application in Dissolution Studies // Tropical J of Pharm Res 2011. V. 10 (5). P. 655–661.
- Методические указания Минздравсоцразвития России «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», приложение 4, 2008 г.
- Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по изучению сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств [Утв. Росздравнадзором, 2010]. М.: ООО «Издательство «Ремедиум», 2010. 24 с.

Париет®

эталон лечения ГЭРБ

ДЕЙСТВУЕТ
С ПЕРВЫХ ЧАСОВ,
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ
В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ^{4,5}

ЭФФЕКТИВЕН
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОГО
МЕТАБОЛИЗМА^{2,8,9}

МИНИМАЛЬНЫЙ
РИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
СРЕДИ ИПП^{6,7}

МАКСИМАЛЬНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ
КИСЛОТОСУПРЕССИИ,
БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ
В РЕМИССИИ^{1-3*}



janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



1. Kirchheiner J, et al., Eur J Clin Pharmacol (2009) 65: 19-31. 2. Saitoh T, et al., Hepatogastroenterology, 2009; 56 (91-92): 703-6. 3. Schroyer R, et al., Australian Gastroenterology Week (AGW) 2004. Poster. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Париет® 5. Barnett JL, Robinson M, Manag Care, 2001; 10(10Suppl): 17-21. 6. Horn J, Aliment Pharmacol Ther, 2006; 22(2): 340-350. 7. Flodato et al., World J Gastroenterol 2008 May 21; 14(19): 2980-2985. 8. Ken Arizumi et al., Journal of Gastroenterology and Hepatology 21 (2006) 1428-1434. 9. Zhao F et al., Helicobacter, 2008 Dec; 13(6): 532-41.
*по сравнению с оме- и эзомепразолом

Препараты висмута в практике врача

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор
А. С. Сухих, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

Резюме. Висмута трикалия дицитрат может назначаться при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также в схеме эрадикации *Helicobacter pylori*. В статье описываются разнонаправленные эффекты препаратов висмута, приводятся исследования и метаанализы.

Ключевые слова: висмут, висмута трикалия дицитрат, *Helicobacter pylori*.

Abstract. Bismuth subcitrate may be prescribed as a drug for treatment of erosive and ulcerative lesions of stomach and duodenum caused by non-steroid anti-inflammatory drugs, and also in the scheme of *Helicobacter pylori* eradication. This article describes the divergent effects of bismuth drugs, studies and metaanalyses in which these effects have been proven.

Keywords: bismuth, bismuth subcitrate, *Helicobacter pylori*.

Висмут — химический элемент 15-й группы шестого периода периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева; имеет атомный номер 83, представляет собой при нормальных условиях блестящий серебристый с розоватым оттенком металл. Собственно, как «висмут» элемент введен в химическую номенклатуру в 1819 г. шведским химиком Й. Берцелиусом. Не обладая ковкостью и тягучестью, висмут легко измельчается в порошок. Висмут был известен с давних времен (первые упоминания о нем в химической литературе относятся к XV веку), но долгое время его считали разновидностью олова, свинца или сурьмы. Представление о висмуте как о самостоятельном химическом элементе сложилось лишь в XVIII веке, после того как в 1739 г. немецким химиком И. Поттом была установлена его химическая индивидуальность [1, 2].

Биологическая роль висмута изучена слабо, ученые предполагают, что этот элемент индуцирует синтез низкомолекулярных белков, принимает участие в процессах оксифи-

кации, образует внутриклеточные включения в эпителии почечных канальцев. Современный уровень знаний не позволяет определенно говорить о какой-либо физиологической роли висмута в организме человека. Его поступление в организм с водой или пищей незначительно, т. к. всасывание висмута, поступившего в желудочно-кишечный тракт, крайне мало и составляет около 5%. Суточное поступление висмута в организм с продуктами питания составляет 0,02 мг, а с воздухом — 0,00001 мг.

Гораздо более вероятным представляется поступление висмута в организм с лекарственными препаратами при приеме их внутрь или через кожу (при наружном применении). Суммарно в организм человека с пищей, а также с воздухом и водой поступает висмута в количестве 5–20 мкг/сутки. После всасывания висмут обнаруживается в крови в виде соединений с белками, а также проникает в эритроциты. Между органами и тканями висмут распределяется относительно равномерно. Некоторое накопление висмута может наблюдаться в печени, почках (до 1 мкг/г), селезенке и костях. Обнаруживается висмут и в головном мозге. Висмут относится к категории тяжелых металлов, он является умеренно токсичным элементом. Ряд

источников даже называет висмут «самым безобидным» из всех тяжелых металлов. Будучи очень близок по своим свойствам к свинцу, висмут значительно менее ядовит. В связи с этим экологи ратуют за постепенную замену свинца в промышленных и производственных процессах на висмут. Профессиональные отравления или кожные заболевания при работе с висмутом почти не отмечаются, канцерогенность этого металла также не установлена. Обычно даже громадные дозы висмута, принятые перорально, не вызывают отравления, что объясняется трудностью всасывания соединений висмута [2].

За транспортировку висмута к различным органам в организме ответственны лейкоциты. Захваченный лейкоцитами и разнесенный током крови и лимфы по всему организму висмут накапливается в селезенке, центральной нервной системе и органах выделения, к которым относятся почки, печень, кишечник, слюнные железы. Его биодоступность очень низка — 0,16–1,5% от принятой дозы. Средняя концентрация висмута в крови после курсового лечения не превышает 3–58 мкг/л. Следы этого элемента были обнаружены в поте, слезах и грудном молоке. Резорбированный висмут выделяется с мочой. Длительный

¹ Контактная информация:
eka-pl@rambler.ru

прием препаратов висмута в больших дозах может вызвать симптомы «висмутовой» энцефалопатии (особенно у больных с нарушением функции почек). На основании анализа 945 клинических случаев было доказано, что побочные эффекты возникают лишь при применении очень высоких доз препаратов (до 20 г/сут) на протяжении длительного (2–20 лет и более) времени [3].

Висмут упоминается в трудах многих авторов книг XV–XVII веков, в частности, у Валентина и Парацельса. 150 лет назад некоторые соединения висмута применялись как обеззараживающее, подсушивающее, вяжущее и антисептическое средство. Висмут является элементом, который, подобно серебру, обладает антимикробными свойствами. Самостоятельное применение висмута для терапевтических целей по причине ряда нежелательных эффектов затруднительно, поэтому оптимизация применения висмута как антибактериального агента связана с разработкой соответствующих форм и комплексов (солей), позволяющих эффективно осуществлять транспорт данного иона к непосредственному месту действия. Терапевтическая активность соединений висмута известна достаточно давно и описана для различных солей висмута, а его пероральное и парентеральное введение предназначалось для лечения ряда заболеваний, таких как сифилис, стенокардия Винсента и амёбная дизентерия [4]. Когда соли висмута стали широко востребованными, было налажено мелкосерийное производство их препаратов в виде микстур. Широкую известность в Великобритании первой половины XX века получил висмута аммония цитрат (ВАЦ), иногда висмута тартрат, известный как «висмут цитрат аммония с пепсином». Препараты висмута описаны в различных статьях британской фармакопеи (British Pharmaceutical Codex) начиная с издания 1929 г.

Примерно в это же время в Германии были разработаны препараты висмута, в качестве комплексообразователя в которых применялись белковые или пептидные гидролизаты и их фракции (German Pat. № 117269, German Pat. № 101 683, German Pat. № 202955). Но они обладали явными недостатками — это ненормируемое высвобождение ионов висмута, (обусловленное значениями pH желудка), адсорбиро-

вались в верхних отделах ЖКТ, образуя соединения, обуславливающие проникновение ионов висмута во внутреннюю среду организма. Эти недостатки способствовали поиску новых эффективных и безопасных производных висмута.

Соединения висмута обладают противоспирохетозным действием, и механизм их действия сводится к тому, что ионы висмута, проникая в спирохеты, связывают сульфгидрильные группы (SH) их ферментов, приводя к нарушению жизнедеятельности и гибели возбудителей сифилиса. Подобные препараты вводятся внутримышечно, так как при приеме внутрь висмут-содержащие соединения практически не всасываются из пищеварительного тракта. Однако при парентеральном поступлении висмута в организм существует опасность поражения тех органов, в которых накапливаются ионы висмута. Токсическая и летальная дозы восьмидесять третьего элемента для человека не определены. Опасным считается хроническое поступление висмута в количествах 1–1,5 грамма в день. Значение солей висмута в медицине с течением времени возрастает. На основе галлата, тартрата, карбоната, трибромфенолята, субцитрата и субсалицилата висмута разработано множество лекарств. В лечебной практике применяются такие препараты, как Викалин, Викаир, Викарам*, Нео-Анузол, Висмутовая мазь*, Дерматол, Ксероформ, Пентабисмол*, Бисмутагви*, Де-Нол, Новобисмол и другие.

Предыдущие исследования определили, что сочетание висмута с тиоловыми (–SH, сульфгидрильными) соединениями, такие как, например, этандитиол висмута, улучшают антимикробную активность висмута, по сравнению с другими его солями. Поиск новых оптимизированных транзиттеров висмута продолжается, о чем свидетельствует недавний патент на изобретение [5], описывающий получение и применение висмут-тиоловой композиции в качестве эффективного антибактериального агента.

Сегодня в России гастроэнтерологи наиболее широко применяют коллоидный субцитрат висмута, или, как его еще называют, висмута трикалия дицитрат (ВТД). Открытие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в 1983 г. австралийцами J. Warren и B. Marshall

совершило революцию в лечении язвенной болезни [6], оно возобновило интерес к соединениям висмута, так как было установлено, что соли висмута эффективно подавляют рост *H. pylori* в сочетании с антибиотиками или в комбинации с антибиотиками и кислотосупрессивными препаратами [7, 8]. Первое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с применением висмута в антихеликобактерной терапии выявило, что висмут был эффективнее монотерапии эритромицином [9]. Другое РКИ в течение 6 недель сравнивало эффективность коллоидного субцитрата висмута против циметидина при *H. pylori*-положительной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, в результате висмут успешно эрадикаровал *H. pylori* у 50% больных [10]. Следующее РКИ оценивало совместное применение коллоидного субцитрата висмута и циметидина, отдельно или в сочетании с тинидазолом, в результате было выявлено, что коллоидный субцитрат висмута и тинидазол достигли эрадикации *H. pylori* почти у 75% пациентов [11]. С добавлением второго антибиотика тетрациклина или амоксициллина частота эрадикации в более поздних РКИ превысила уже 80% [12–14]. Тем не менее, были выявлены некоторые проблемы, связанные с тройной терапией на основе висмута, — это большое количество таблеток, которые пациенты были обязаны принять, продолжительность терапии и побочные эффекты, например, изменение вкуса, тошнота и диарея. Систематический обзор и метаанализ A. Ford и соавт. убедительно свидетельствуют о том, что соединения висмута, используемые либо отдельно, либо в сочетании с антибиотиками и ингибиторами протонной помпы (ИПП) для эрадикации *H. pylori*, являются безопасными и хорошо переносятся [15].

ВТД замедляет процессы всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклин, амоксициллин), способствуя тем самым повышению их концентрации в желудочном содержимом — месте приложения при лечении хеликобактериоза. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что ВТД обладает синергизмом с другими антибиотиками в отношении *H. pylori*. Благодаря этому свойству он стал непременным компонентом антихеликобактерной терапии, а его сочетание с двумя анти-

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

биотиками и поныне называют «классической тройной терапией». Кроме того, одним из способов преодоления резистентности *H. pylori* является применение в качестве базисного препарата коллоидного трикалия дицитрата висмута. Это положение подтверждается изучением антибактериальной активности *in vitro* комбинаций различных препаратов с кларитромицином и амоксициллином в отношении штаммов *H. pylori*, чувствительных или резистентных к макролидам. Было показано, что свойства ВТД играли решающую роль в преодолении резистентности штаммов и получении стойкого бактерицидного эффекта указанных комбинаций препаратов [16].

Многочисленные научные исследования, проведенные на фоне применения висмута трикалия дицитрата при эрозивно-язвенных поражениях различной этиологии, показали, что препарат обладает широким спектром механизмов цитопротекции. ВТД снижает активность пепсина (на 20–30%); селективно связывается с белками дна язвы и создает защитный слой — барьер для диффузии H^+ , который препятствует повреждению области слизистой оболочки (СО) желудка, лишенной защитного эпителиального покрова; стимулирует локальный синтез простагландинов (в среднем на 50%); увеличивает секрецию слизи и гидрокарбонатов; усиливает местный кровоток; подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата; обеспечивает реконструкцию экстрацеллюлярного матрикса и полноценный ангиогенез; усиливает репаративный эффект, опосредованный эпидермальным фактором роста. Морфологически слизистая оболочка гастродуоденальной зоны после заживления язвы ближе к нормальной микроструктуре, чем при лечении другими средствами. Применение высоких доз ВТД стимулирует выработку простагландина E_2 в желудочной слизи, которая рассматривается как часть механизма, ускоряющего заживление язвенных поражений. Терапевтические дозы ВТД вызывают устойчивую стимуляцию продукции простагландинов [17].

Механизм антибактериального действия висмута трикалия дицитрата связан не только с нарушением адгезии микроорганизмов к эпителию слизистой оболочки, но и с нарушением синтеза АТФ в бактериальной клетке. Так, в исследовании *in vitro* инкубация

H. pylori с висмута трикалия дицитратом приводила к выраженному угнетению роста микроорганизма и его последующей гибели [18]. Благодаря антихеликобактерной активности препараты коллоидного висмута позволяют повысить или сохранить эффективность эрадикационной терапии, особенно в условиях растущей антибиотикорезистентности *H. pylori*. Антихеликобактерный моноэффект ВТД составляет в среднем 14–40%. Преимущество препарата состоит в том, что не существует естественной или приобретенной резистентности *H. pylori* к ионам висмута. Сочетание с антибиотиками увеличивает степень эрадикации до 50%, а сочетание двух базисных препаратов — ингибитора протонной помпы и висмута трикалия дицитрата — с двумя антибиотиками позволяет преодолеть резистентность штаммов *H. pylori* к производным нитримидазолов либо кларитромицину.

Интересные результаты представили С. Srinagong и соавт. — 7-дневная стандартная тройная терапия плюс ВТД и пробиотик обеспечили отличную эрадикацию *H. pylori* (100%) в районах с низкой его резистентностью к кларитромицину, таких как Таиланд, независимо от CYP2C19 генотипа возбудителя [19].

В последние годы показано значение окислительного стресса, потенцируемого бактериями *H. pylori* (особенно имеющими генотип CagA+/vacAs1), в развитии хронического гастрита [20]. Препараты висмута оказались способными улавливать свободные кислородные радикалы, образующиеся при окислительном стрессе и повреждающие СО желудка, что служит одной из составляющих их цитопротективного действия [21].

ВТД хорошо зарекомендовал себя и как препарат, который с успехом может назначаться при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-ассоциированной гастропатии). Так, при сравнительном изучении эффективности применения ВТД и ранитидина заживление язв и множественных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки через 4 нед лечения было достигнуто у 84,6% больных, получавших ВТД, и лишь у 50% пациентов, получавших ранитидин [22]. В сравнительном исследовании по эффективности примене-

ния ВТД (в дозе 240 мг 2 раза в сутки) в комбинации со стандартной дозой омепразола (20 мг в сутки) и монотерапии омепразолом у больных с НПВП-ассоциированной гастропатией заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки через 2 нед лечения было достигнуто соответственно у 56,7% и 30,3% больных, а через 4 нед — у 100% и 93,9% пациентов. Повышение уровня простагландинов в СО желудка, отмечавшееся на фоне приема ВТД, свидетельствовало о цитопротективном действии препарата [23, 24].

Благодаря известным антидиарейным свойствам, соединения висмута широко используются для лечения эпизодических поносов у детей и взрослых на протяжении целого столетия [25–28]. Ряд исследований подтвердили эффективность висмута субсалицилата в профилактике и лечении диареи (*E. coli* энтеротоксигенной) путешественника. Энтеротоксигенная *E. coli* обнаруживалась реже у тех путешественников, которые получали висмута субсалицилат, чем у тех, кто получали плацебо, доказывая, что висмута субсалицилат предотвращает диарею, уменьшая количество и подавляя размножение энтеротоксигенной *E. coli* [29].

Два исследования сообщили об эффективности лечения висмутом в клизмах при язвенном колите с поражением дистальных отделов. Клинико-лабораторное улучшение наблюдалось у 60% пациентов, резистентных к обычной терапии, а у 40% пациентов была достигнута полная ремиссия после 8 недель терапии [30]. Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, сравнительное исследование показало, что при сравнении эффективности лечения висмутом в клизмах с клизмами 5-аминосалициловой кислоты был установлен эквивалентный терапевтический эффект при лечении левостороннего язвенного колита [31]. Пероральный висмут также эффективен при микроскопическом колите [32] и в качестве колостомического дезодоранта [33].

В дополнение к своим антибактериальным свойствам [34, 25], висмут также обладает противовоспалительными эффектами [36] при прохождении по кишечнику. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишеч-

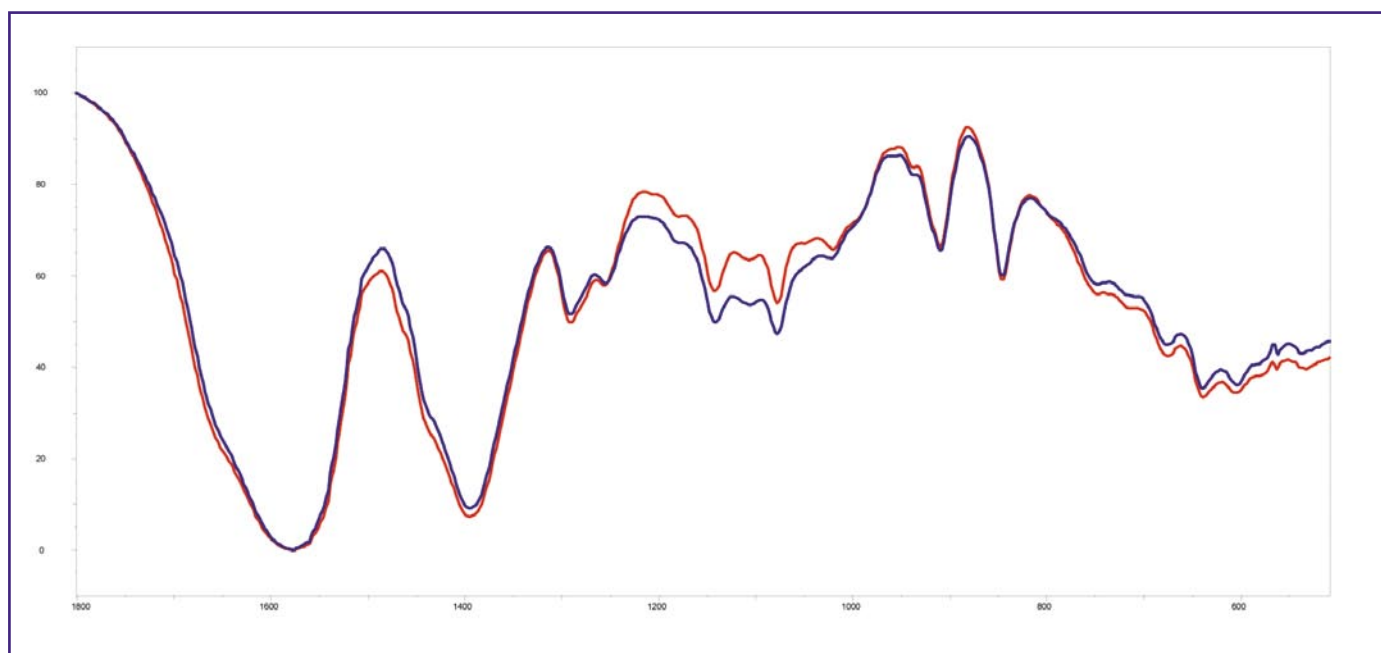


Рис. ИК-спектр образцов висмута трикалия дицитрат, красная линия — Де-Нол®, синяя линия — Новобисмол®

ника, а также в индукции гемоксигеназы-1, тем самым обуславливая терапевтический эффект при воспалительных и окислительных реакциях, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника [37]. Еще одно экспериментальное исследование показало способность висмута поглощать кислород свободных радикалов в контексте химических повреждений слизистой желудка [38]. Учитывая эти антибактериальные и противовоспалительные механизмы, можно теоретически предположить, что висмут должен играть определенную роль в патогенетическом лечении острой и хронической диареи, как антибактериальный и антитоксический агент [39].

Сероводород, другие зловонные и токсичные соединения продуцируются бактериями толстой кишки при гниении белка. При умеренно тяжелой форме язвенного колита [40] сероводород участвует в ингибировании окисления бутирата слизистой толстой кишки, что делает слизистую оболочку более уязвимой к воспалительным агентам [41, 42]. Висмут, соединяясь с сероводородом, образует нерастворимый безвредный сульфид висмута и окрашивает кал в черный цвет [43].

Целью нашего оригинального исследования стала оценка сравнительных характеристик инфракрасных спектров (ИК-спектров) двух готовых лекарственных форм висмута. В исследовании проанализированы спектральные

характеристики наиболее востребованных висмут-содержащих препаратов, а именно препаратов Де-Нол® (Нидерланды) и Новобисмол® (Россия). Активным действующим веществом этих препаратов является висмута трикалия дицитрат.

Спектральные характеристики получены с помощью инфракрасного фурье-спектрометра ФСМ-1202 (Россия). Фармакологически активная часть таблетированной формы смешивалась с бромидом калия (Fluka, Германия) в соотношении 1:100, и с помощью гидравлического пресса формировался диск. Измерение проводили в диапазоне 4000–400 см⁻¹, с разрешением 4 см⁻¹ и числом сканов 25. Управление прибором и обработка данных осуществлялась с применением программы Fspec 4.0. Исследованные нами образцы имели идентичные инфракрасные спектры (рис.).

Спектральная характеристика образцов висмута трикалия дицитрата интересна с точки зрения спектральных характеристик комплексного соединения. Так, на спектре образцов можно отметить две характеристические широкие полосы поглощения 1579 и 1393 см⁻¹, обусловленные валентными симметричными и асимметричными колебаниями в СОО-фрагменте. Такой тип связей возникает в хелатном соединении между карбоксильными группами цитратных фрагментов и комплексообразователем висмутом. Именно данная хелатная форма обуславливает сдвиг полос поглощения

соответствующий RCOO- и в обычных условиях прослеживаются около 1560 и 1410 см⁻¹. Необходимо отметить, что подобные смещения в ИК-области полос поглощения для комплексных соединений другого типа ранее описывались в литературе [44]. Полоса поглощения 1290 см⁻¹, обнаруженная у комплекса, по нашему мнению, обусловлена колебаниями С-О и О-Ме (где Ме — ионы калия или висмута). Именно ионы металлов обуславливают смещение деформационных (внеплоскостных) колебаний ОН (950–900 см⁻¹) до значения 845 см⁻¹, что соответствует рассматриваемому висмутовому комплексу. Колебаниям С-С-связей соответствует полоса поглощения 910 см⁻¹. Соответственно полосы 1142, 1076, 1020 см⁻¹ обусловлены валентными колебаниями С-О и фрагментам СН-О⁻ [45].

Таким образом, данное исследование указывает на практически полную фармацевтическую эквивалентность исследованных нами препаратов Де-Нол® и Новобисмол®. ■

Литература

1. Глинка Н.Л. Общая химия. Л.: Химия, 2004. 702 с.
2. <https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Висмут>.
3. Висмутсодержащие препараты в гастроэнтерологии. Обзор // Здоровье Украины. 2009. № 13–14. С. 64–65.
4. Kuever R. A., Wheeler L. M. Bismuth compounds / United States Patent US2414650.

- Publication Date: January 21, 1947. Application Number: US48796443A.
5. Bismuth-thiols as antiseptics for epithelial tissues, acute and chronic wounds, bacterial biofilms and other indications / United States Patent US8389021. Publication Date: 03.05.2013.
6. Warren J. R., Marshall B. J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // Lancet. 1983. № 321. P. 1273–1275.
7. Wolle K., Malfertheiner P. Treatment of Helicobacter pylori // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007. № 21. P. 315–324.
8. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. 1984. № 1. P. 1311–1315.
9. McNulty C. A., Gearty J. C., Crump B., Davis M., Donovan I. A., Melikian V., Lister D. M., Wise R. Campylobacter pyloridis and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth subsalicylate and erythromycin ethylsuccinate // Br Med J (Clin Res Ed). 1986. № 293. P. 645–649.
10. Coghlan J. G., Gilligan D., Humphries H., McKenna D., Dooley C., Sweeney E., Keane C., O'Morain C. Campylobacter pylori and recurrence of duodenal ulcers — a 12-month follow-up study // Lancet. 1987. № 2. P. 1109–1111.
11. Marshall B. J., Goodwin C. S., Warren J. R., Murray R., Blincow E. D., Blackburn S. J., Phillips M., Waters T. E., Sanderson C. R. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori // Lancet. 1988. № 2. P. 1437–1442.
12. Graham D. Y., Lew G. M., Evans D. G., Evans D. J., Klein P. D. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. A randomized controlled trial // Ann Intern Med. 1991. № 115. P. 266–269.
13. Graham D. Y., Lew G. M., Klein P. D., Evans D. G., Evans D. J. Jr., Saeed Z. A., Malaty H. M. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study // Ann Intern Med. 1992. № 116. P. 705–708.
14. Rauws E. A., Tytgat G. N. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori // Lancet. 1990. № 335. P. 1233–1235.
15. Ford A. C., Malfertheiner P., Giguère M. et al. Adverse events with bismuth salts for Helicobacter pylori eradication: Systematic review and meta-analysis // World J Gastroenterol. 2008. № 14 (48). P. 7361–7370.
16. Шербаков П. Л., Варпанетова Е. Е., Нижевич А. А. и др. Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата (де-нол) у детей // Клин. фармакол. тер. 2005. № 1. С. 41–44.
17. Оковитый С. В., Иекин Д. Ю. Препараты висмута — фармакологические основы клинического эффекта // Лечащий Врач. 2015. № 10. С. 1–7.
18. Stratton C. W., Warner R. R., Coudron P. E., Lilly N. A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter pylori: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // J Antimicrob Chemother. 1999. May. № 43 (5). P. 659–666.
19. Srinarong C., Siramolpiwat S., Wongcha-Um A., Mahachai V., Vilaichone R. K. Improved Eradication Rate of Standard Triple Therapy by Adding Bismuth and Probiotic Supplement for Helicobacter pylori Treatment in Thailand // Asian Pac J Cancer Prev. 2014. № 15 (22). P. 9909–9913.
20. Augusto A. C., Miguel F., Mendonca S. et al. Oxidativestress expression status associated to Helicobacter pylori virulence in gastric disease // Clin. Biochem. 2007. Vol. 40. P. 615–622.
21. Bagchi D., McGinn Th., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // Dig. Dis. Sci. 1999. Vol. 44. P. 2419–2428.
22. Карамеев А. Е., Насонов Е. Л., Раденская-Лоповок С. Г. Эффективность висмута трикалия дицитрата (Де-Нола) при гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование // Тер. арх. 2005. № 2. С. 45–49.
23. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Стасева И. В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. арх. 2004. № 2. С. 27–30.
24. Шентулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 3. С. 63–67.
25. DuPont H. L., Sullivan P., Pickering L. K., Haynes G., Ackerman P. B. Symptomatic treatment of diarrhea with bismuth subsalicylate among students attending a Mexican university // Gastroenterology. 1977. № 73. P. 715–718.
26. Brier D. W. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety // Rev Infect Dis. 1990. № 12. P. S3–S8.
27. Gryboski J. D., Kocoshis S. Effect of bismuth subsalicylate on chronic diarrhea in childhood: a preliminary report // Rev Infect Dis. 1990. № 12. P. S36–S40.
28. Figueroa-Quintanilla D., Salazar-Lindo E., Sack R. B. et al. A controlled trial of bismuth subsalicylate in infants with acute watery diarrheal disease // N Engl J Med. 1993. № 328. P. 1653–1658.
29. De la Cabada B. J., Dupont H. L. New Developments in Traveler's Diarrhea // Gastroenterol Hepatol. 2011, Feb. № 7 (2). P. 88–95.
30. Ryder S. D., Walker R. J., Jones H., Rhodes J. M. Rectal bismuth subsalicylate as therapy for ulcerative colitis // Aliment Pharmacol Ther. 1990. № 4. P. 333–338.
31. Pullan R. D., Ganesh S., Mani V. et al. Comparison of bismuth citrate and 5-aminosalicylic acid enemas in distal ulcerative colitis: a controlled trial // Gut. 1993. № 34. P. 676–679.
32. Fine K. D., Lee E. L. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis // Gastroenterology. 1998. № 114. P. 29–36.
33. Degos R. Bismuth in the treatment of syphilis // Int J Dermatol. 1977. № 16. P. 391–392.
34. Sun H., Zhang L., Szeto K. Y. Bismuth in medicine // Met Ions Biol Syst. 2004. № 41. P. 333–378.
35. Degos R. Bismuth in the treatment of syphilis // Int J Dermatol. 1977. № 16. P. 391–392.
36. Ericsson C. D., Tannenbaum C., Charles T. T. Antisecretory and antiinflammatory properties of bismuth subsalicylate // Rev Infect Dis. 1990. № 12. P. S16–S20.
37. Cavicchi M., Gibbs L., Whittle B. J. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by the inducers of heme oxygenase 1, bismuth salts, heme, and nitric oxide donors // Gut. 2000. № 47. P. 771–778.
38. Bagchi D., McGinn T. R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically-induced oxidative injury in human gastric mucosal cells // Gastroenterology. 1998. № 114. P. A62.
39. Thazhath S., Haque M., Florin T. Oral bismuth for chronic intractable diarrheal conditions? // Clin Exp Gastroenterol. 2013. № 6. P. 19–25.
40. Florin T. H. J., Gibson G. R., Neale G., Cummings J. H. A role for sulfate reducing bacteria in ulcerative colitis? // Gastroenterology. 1990. № 98. P. A170.
41. Roediger W. E. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease? // Lancet. 1980. № 2. P. 712–715.
42. Chapman M. A., Grahn M. F., Boyle M. A., Hutton M., Rogers J., Williams N. S. Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis // Gut. 1994. № 35. P. 73–76.
43. Suarez F. L., Furne J. K., Springfield J., Levitt M. D. Bismuth subsalicylate markedly decreases hydrogen sulfide release in the human colon // Gastroenterology. 1998. № 114. P. 923–929.
44. McQuillin F. J., Parker D. G., Stephenson G. R. Transition metal organometallics for organic synthesis // Cambridge university press, Cembidge. 1991. P. 19–20.
45. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффельтер К. М. Определение строения органических соединений / Мир; БИНОМ. 2006. 438 с.

Язва? Гастрит?

НОВОБИСМОЛ®

висмута трикалия дицитрат



Показания:

- хронический гастрит и гастродуоденит
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в т.ч. ассоциированные с *Helicobacter pylori*)
- функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ

Производитель субстанции – «5Н Плюс Любек» Гмбх, Германия

Информация для специалистов здравоохранения
РУ: ЛП-001879; ЗАО ФП «Оболенское», Соответствует требованиям GMP



Диагностическая тактика и рекомендации по лечению больных хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 2 ВГС

О. О. Знойко*,¹, доктор медицинских наук, профессор

К. Р. Дудина*, доктор медицинских наук

А. Н. Козина*

С. А. Шутько*, кандидат медицинских наук

В. В. Огарев*

О. В. Калинина**

Н. Д. Ющук*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

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

** ФБУН СПбНИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург

Резюме. В статье представлены рекомендации по лечению хронического гепатита С при инфицировании генотипом 2 ВГС и рекомбинантным вариантом вируса RF2k/1b, который при использовании коммерческих тест-систем типифицируется как генотип 2 в связи с особенностями организации его генома. Предложен алгоритм диагностической и лечебной тактики у данной категории больных.

Ключевые слова: хронический гепатит С, вирус гепатита С, диагностика, лечение, природный рекомбинант RF2k/1b, NS5B.

Abstract. The paper presents the guidelines on treatment of chronic hepatitis c, in infecting with genotype 2 VHS and with recombinant variant of RF2k/1b virus which, in use of commercial test-systems, is classified as genotype 2B in connection with characteristics of its genome structure. The algorithm for diagnostic and therapeutic strategy in this category of patients was suggested.

Keywords: chronic hepatitis C, virus of hepatitis C, diagnostics, treatment, natural recombinant RF2k/1b, NS5B.

Главной целью лечения хронического гепатита С (ХГС) является полное излечение от заболевания, что возможно только при условии эрадикации вируса из организма. Инфекция вирусом гепатита С (ВГС) излечивается у 99% пациентов после завершения курса противовирусной терапии (ПВТ) при наличии устойчивого вирусологического ответа (УВО) [1], который считается достигнутым, если РНК ВГС в организме пациента отсутствует через 12 (УВО12) или 24 (УВО24) недели после завершения курса лечения (Европейская ассоциация по изучению болезней печени, European Association for the Study of the Liver, EASL, 2015) [2].

В течение последних 20 лет тактика обследования и лечения больных ХГС существенно совершенствовалась благодаря раскрытию многих аспектов патогенеза заболевания, повышению качества диагностических процедур (возможности определения geno-

типов и субтипов ВГС, определения стадий фиброза печени неинвазивными методами, определения вариантов полиморфизма генов человека, влияющих на успех терапии) и, наконец, вследствие значительного «прорыва» в создании противовирусных препаратов, мишенями для которых являются вирусные белки. Это новое поколение препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) в буквальном смысле произвело революцию в лечении ХГС и позволило излечивать даже такую трудную категорию пациентов, как больные с циррозом печени, и больных, перенесших трансплантацию печени.

До 2011 г. в Европе, США и России для лечения ХГС была утверждена комбинация пегилированного интерферона (ПЕГ ИФН) и рибавирина (РИБ) с продолжительностью курса 24 или 48 недель в зависимости от генотипа ВГС. У пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС, частота достижения УВО в результате лечения данной комбинацией в течение 48 недель достигала приблизительно 50% у пациентов-европеоидов (не афроамериканцев и не азиатов). Более высокая

частота УВО регистрировалась у пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3 ВГС (до 80%, и в большей степени это относилось к пациентам с генотипом 2 ВГС) [3].

С внедрением в клиническую практику ПППД для лечения ХГС, вызванного ВГС 2-го генотипа, в Европе начиная с 2014 г. широкое применение получили схемы лечения, не содержащие ИФН. Для лечения пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС, одобрены для применения следующие ПППД: Софосбувир (SOF) — пангенотипный нуклеотидный аналог, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B ВГС (одобрен в январе 2014 г.), Даклатасвир (DAC) — пангенотипный ингибитор белка NS5A ВГС — (одобрен в августе 2014 г.). Применение комбинации SOF и РИБ рекомендовано больным ХГС при наличии инфицирования генотипом 2 ВГС (12 недель) или генотипом 3 ВГС (24 недели). Данная комбинация обеспечивает частоту УВО порядка 80–95% даже в случае предшествующей неудачи лечения ПЕГ ИФН + РИБ.

В то же время в рекомендациях EASL 2015 г. [2] указано, что, несмотря на то, что эта комбинация является опти-

¹ Контактная информация:
olgaznoyko@yandex.ru

Таблица 1

Рекомендации по лечению больных ХГС с моноинфекцией или с коинфекцией ВИЧ, без цирроза печени, не получавших лечения ранее или не достигших вирусологического ответа после ПВТ ПЕГ ИФН и РИБ

Генотип ВГС	ПЕГ ИФН + РИБ + SOF	ПЕГ ИФН + РИБ + SOF симепревир	SOF + РИБ	SOF + ледипасвир	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Паритапревир, усиленный ритонавиром, и омбитасвир	SOF и симепревир	SOF + DAC
1a	12 недель	12 недель (для не проходивших лечение или с рецидивом) или 24 недели (ранее без ответа или с частичным ответом на ПВТ)	Нет*	8–12 недель без РИБ	12 недель с РИБ	Нет	12 недель без РИБ	12 недель без РИБ
1b					12 недель без РИБ			
2	12 недель	Нет	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель без РИБ
3	12 недель	Нет	24 недели	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель без РИБ

Примечание: * Нет — не рекомендовано.

Таблица 2

Рекомендации по лечению больных ХГС с компенсированным циррозом (класс A по Child-Pugh) с моноинфекцией или с коинфекцией ВИЧ, не получавших лечения ранее или не достигших вирусологического ответа после ПВТ ПЕГ ИФН и РИБ

Генотип ВГС	ПЕГ ИФН + РИБ + SOF	ПЕГ ИФН + РИБ + SOF симепревир	SOF + РИБ	SOF + ледипасвир	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир	Паритапревир, усиленный ритонавиром, и омбитасвир	SOF и симепревир	SOF + DAC
1a	12 недель	12 недель (для не проходивших лечение или с рецидивом) или 24 недели (ранее без ответа или с частичным ответом на ПВТ)	Нет*	12 недель с РИБ, или 24 недель без РИБ, или 24 недель с РИБ, если негативные предикторы ответа	24 недель с РИБ	Нет	12 недель с РИБ или 24 недель без РИБ	12 недель с РИБ или 24 недель без РИБ
1b					12 недель с РИБ			
2	12 недель	Нет	16–20 нед	Нет	Нет	Нет	Нет	12 недель без РИБ
3	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	24 недель с РИБ

Примечание: * Нет — не рекомендовано.

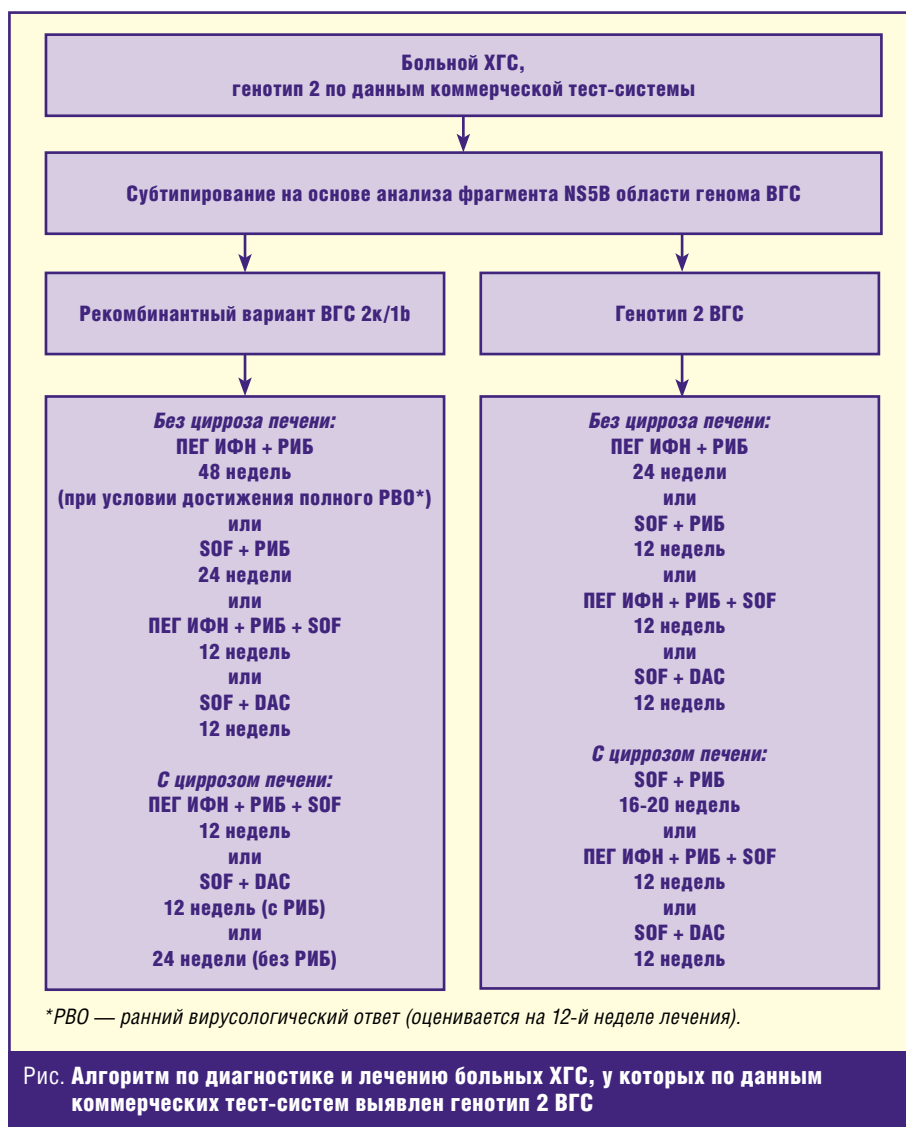
мальным вариантом для пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС, можно использовать и другие схемы терапии (SOF + DAC ± РИБ), особенно для пациентов, не достигших УВО в результате лечения сочетанием препаратов SOF + РИБ. Например, для пациентов, не ответивших в прошлом на двойную терапию ПЕГ ИФН + РИБ, применять 12-недельный курс терапии комбинацией препаратов ПЕГ ИФН + РИБ + SOF, которая рекомендована для всех генотипов ВГС. А если нет возможности применения SOF и DAC, можно назначать сочетание ПЕГ ИФН + РИБ в соответствии с предыдущими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению болезней печени [3] и Всемирной организации здравоохранения 2015 г. [4]. В табл. 1 представлены рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени 2015 г. по лечению

больных ХГС, инфицированных генотипами 1, 2 и 3 ВГС.

Для пациентов с циррозом печени изменения в рекомендуемых Европейской ассоциации по изучению болезней печени (2015 г.) схемах лечения касаются в основном длительности курса и наличия/отсутствия в применяемой схеме рибавирина (табл. 2).

Для российских пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС, в соответствии с российскими рекомендациями по лечению взрослых больных гепатитом С 2014 г. [5] и в связи с тем, что SOF начинает применяться в России в 2016 г., пока в основном доступно лечение ПЕГ ИФН + РИБ. Необходимо отметить, что эффективность лечения данной группы пациентов двойной терапией ПЕГ ИФН + РИБ в течение 24 недель превышает 80%, как показали регистрационные исследования этой терапии у больных ХГС, инфицированных данным гено-

типом [6, 7]. По данным исследований последних лет, эффективность остается очень высокой (87–97%) и при сокращении курса терапии до 12–16 недель по данным исследований NORDynamIC, CLEO и других исследований, опубликованных в период с 2007 г. по 2016 г., особенно при условии достижения быстрого вирусологического ответа (БВО) к 4-й неделе лечения [8–13]. Кроме того, на фоне высокой стоимости безинтерфероновых схем лечения (более миллиона рублей) двойная терапия ПЕГ ИФН + РИБ в течение 24 недель у пациентов без цирроза печени имеет значительное преимущество с фармакоэкономической точки зрения, поскольку затраты на ее проведение могут составлять не более 200 тысяч рублей, а эффективность лечения сопоставима с таковой при лечении безинтерфероновыми схемами (SOF + РИБ по данным исследований FISSION, POSITRON и VALENCE (97%, 93%



и 97% соответственно)) [14–16]. Однако, принимая во внимание существенно меньшую эффективность лечения пациентов с циррозом печени (независимый от генотипа предиктор ответа на ПБТ), безусловно, безинтерфероновые схемы лечения являются предпочтительными для данной категории пациентов (по данным исследования VALENCE 92% достижения УВО после 24 недель лечения у пациентов с циррозом, не получавших ранее лечение).

По данным метаанализа исследований, посвященных оценке стоимости/эффективность ПБТ (С. Bickerstaff, 2015), наиболее оптимальным затратоэффективным вариантом для пациентов без цирроза печени, инфицированных генотипом 2 ВГС, является двойная терапия ПЕГ ИФН + РИБ даже с учетом наличия на рынке ПППД, а для пациентов с циррозом печени — 24-недельный курс лечения SOF + РИБ. Однако в данном исследовании анализировались не все безинтерфероновые режимы [17]. Таким

образом, лечение пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС, в большинстве случаев не является сложной задачей и дорогостоящей опцией, если генотип ВГС идентифицирован правильно и отсутствуют данные за микстинфекцию разными генотипами ВГС или инфицирование «необычным» вариантом вируса.

Исследования последних лет в области молекулярной генетики вирусов показали, что значительная гетерогенность популяции ВГС (6 генотипов, подразделенных на 88 субтипов) связана не только с высокой скоростью мутаций вирусного генома, но также с рекомбинациями, происходящими между «родительскими» геномами некоторых геновариантов вируса. Это может приводить к появлению вирусов с рекомбинантным геномом и новыми фенотипическими свойствами. Особенностью определенной группы природных межгенотипных рекомбинантов ВГС является принадлежность части их генома (область, кодирующая структур-

ные белки ВГС) к генотипу 2 до рекомбинационного сайта, расположенного всегда в NS2/NS3 регионе. После рекомбинационного сайта область генома большинства рекомбинантных вариантов принадлежит к эпидемическим субтипам 1a или 1b. Достаточно широкое распространение получил только рекомбинант RF2k/1b, впервые обнаруженный в 2002 г. в Санкт-Петербурге [18] и который начиная с 2005 г. официально внесен в классификацию ВГС. Отличительной особенностью варианта RF2k/1b является принадлежность всех его структурных генов к субтипу 2к генотипа 2, а неструктурных генов — к наиболее трудно поддающемуся лечению интерфероном субтипу 1b. Изоляты природного рекомбинанта RF2k/1b идентифицированы на пяти территориях России (Санкт-Петербург, Москва, Московская область, Тамбовская область, Сибирь), а также в Эстонии, Узбекистане, Азербайджане, Швеции, Ирландии, Голландии, Франции, Кипре, США. При этом в Швеции, Ирландии, Голландии, Франции и Кипре изоляты RF2k/1b обнаружены только у эмигрантов из Грузии, Армении, Азербайджана или России (единичные случаи). Такая география выявления межгенотипного рекомбинанта RF2k/1b обусловлена его уникальными фенотипическими характеристиками, которые позволяют ему быстро распространяться в человеческой популяции, а филогенетический анализ в сочетании с доступными эпидемиологическими данными свидетельствует о том, что данный вариант ВГС успешно распространяется, а также происходит постоянный вброс изолятов RF2k/1b как в основную популяцию населения различных стран, так и в группы риска (лица, употребляющие внутривенно психоактивные вещества) [19–22].

К 2015 г. опубликованы данные по эффективности лечения ПЕГ ИФН + РИБ в целом только у 23 пациентов, инфицированных рекомбинантным вариантом RF2k/1b ВГС. Эффективность лечения в небольших группах пациентов описана в работах как российских авторов, так и исследователями из Грузии, где рекомбинантный вариант составляет 76% в структуре популяции генотипа 2 ВГС, а также исследователями из США, которые представили данные об эффективности лечения этого варианта не только ПЕГ ИФН + РИБ, но и SOF + РИБ. Эффективность лечения ПЕГ ИФН + РИБ варьировала от 20% до 48%, и только в 30% случаев достигнут успех в результате лечения SOF + РИБ по схеме лечения для генотипа 2—12 недель [23–25].

В исследовании, посвященном клиническому значению предикторов успеха терапии, в том числе генетически детерминированных (как со стороны ВГС, так и человека), выполняемом авторами статьи в течение двух лет, получены данные о том, что из 19 обследованных больных московской популяции больных ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС по данным коммерческих тест-систем, у 7 (37%) пациентов выявлен межгенотипный рекомбинант RF2k/1b по результатам генотипирования на основе анализа фрагментов NS5B области генома ВГС. При этом у пяти из них был опыт терапии ПЕГ ИФН + РИБ в течение 24–32 недель, и у всех (100%) не был достигнут УВО.

Проведенное нами в 2015 г. сравнительное исследование результатов типирования вариантов ВГС с использованием различных коммерческих тест-систем российского производства и результатов генотипирования на основе анализа фрагментов NS5B и core областей генома подтвердило невозможность идентификации в клинической лабораторной практике рекомбинантного варианта RF2k/1b ВГС, который при использовании коммерческих тест-систем типифицируется как генотип 2 в связи с особенностями организации его генома. Для идентификации этого варианта вируса необходимо проводить генотипирование, основанное на полимеразной цепной реакции с применением типоспецифических праймеров, соответствующих двум областям, вторая из которых должна находиться в области неструктурных генов, в частности, в гене, кодирующем РНК-зависимую РНК-полимеразу. К сожалению, пока такой подход не реализован ни в одной российской зарегистрированной коммерческой тест-системе, но в принципе реализуем в лабораторной практике.

Принимая во внимание, что генотип ВГС определяет схемы назначаемой терапии, а имеющиеся данные результатов ПБТ указывают на то, что комбинации противовирусных препаратов, используемых для генотипа 2 ВГС, не позволяют достичь УВО большинству пациентов, инфицированных рекомбинантным вариантом RF2k/1b, существует потребность включения в клиническую лабораторную практику субтипирования всех изолятов генотипа 2 на основе анализа фрагмента NS5B области генома. Такие мероприятия позволят успешно выявлять рекомбинантные формы ВГС и повысят эффективность ПБТ.

На рисунке приведен предлагаемый нами алгоритм по диагностике и лечению больных ХГС, у которых по данным коммерческих тест-систем выявлен генотип 2 ВГС. ■

*Работа выполнена при поддержке
Российского Научного Фонда
(приоритетное направление
деятельности РНФ «Проведение
фундаментальных научных исследований
и поисковых научных исследований
отдельными научными группами»,
соглашение № 14-15-00546).*

Литература

- Swain M. G., Lai M. Y., Shiffman M. L., Cooksley W. G. et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin // *Gastroenterology*. 2010; 139: 1593–1601.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for Study of Liver // *J Hepatol*. 2015; 63 (1): 199–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J Hepatol*. 2011; 55: 245–264.
- World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/> Accessed November, 2015.
- <http://arvt.ru/sites/default/files/rf-recom-gep-C-2014.pdf>.
- Manns M. P., McHutchison J. G., Gordon S. C. et al. Peginterferon alfa-2 b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. 2001 Sep 22; 358 (9286): 958–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5.
- Hadziyannis S. J., Sette H. Jr., Morgan T. R. et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann Intern Med*. 2004 Mar 2; 140 (5): 346–355. DOI: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010.
- Berg T., Carosi G. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 // *Antivir Ther*. 2008; 13 Suppl 1: 17–22.
- Waldenström J., Färkkilä M., Rembeck K. et al. Short interferon and ribavirin treatment for HCV genotype 2 or 3 infection: NORDynamIC trial and real-life experience // *Scand J Gastroenterol*. 2016 Mar; 51 (3): 337–343. DOI: 10.3109/00365521.2015.1087588.
- Mecenate F., Pellicelli A. M., Barbaro G. et al. Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial // *BMC Gastroenterol*. 2010 Feb 19; 10: 21. DOI: 10.1186/1471-230X-10-21.
- Dalgard O., Bjørø K., Ring-Larsen H. et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response // *Hepatology*. 2008; 47: 35–42 [PMID: 17975791 DOI: 10.1002/hep.21975].
- Shiffman M. L., Suter F., Bacon B. R. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 // *N Engl J Med*. 2007; 357: 124–134. [PMID: 17625124 DOI: 10.1056/NEJMoa066403].
- Yu M. L., Dai C. Y., Huang J. F. et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C // *Gut*. 2007; 56: 553–559. [PMID: 16956917 DOI: 10.1136/gut.2006.102558].
- Lawitz E., Mangia A., Wyles D. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection // *N Engl J Med*. 2013; 368: 1878–1887.
- Jacobson I. M., Gordon S. C., Kowdley K. V. et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options // *N Engl J Med*. 2013; 368: 1867–1877.
- Zeuzem S., Dusheiko G. M., Salupere R. et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3 // *N Engl J Med*. 2014; 370: 1993–2001.
- Bickerstaff C. The cost-effectiveness of novel direct acting antiviral agent therapies for the treatment of chronic hepatitis C // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015 Oct; 15 (5): 787–800. DOI: 10.1586/14737167.2015.1076337.
- Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnus L. O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg // *J Virol*. 2002 Apr; 76 (8): 4034–4043. DOI: 10.1128/JVI.76.8.4034-4043.2002.
- Калинина О. В. Организация генома и география природного межгенотипного рекомбинанта вируса гепатита C RF1_2k/1b // *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2 (4): 677–686.
- Raghwan J., Thomas X. V., Koekkoek S. M. et al. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2 k/1 b // *J Virol*. 2012; 86 (4): 2212–2220. DOI: 10.1128/JVI.06184-11.
- Калинина О. В., Жебрун А. Б. Филогенетика популяций вируса гепатита C // *Вестник РАМН*. 2015; 70 (5): 573–578.
- Ramière C., Treméaux P., Caporossi A. et al. Recent evidence of underestimated circulation of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strain RF2k/1b in the Rhône-Alpes region, France, January to August 2014: implications for antiviral treatment // *Euro Surveill*. 2014; 19 (43): 20944. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.43.20944.
- Karchava M., Waldenström J., Parker M. et al. High incidence of the hepatitis C virus recombinant 2k/1b in Georgia: Recommendations for testing and treatment // *Hepatol Res*. 2015; 1–7. DOI: 10.1111/hepr.12505.
- Николаева Л. И., Санпронов Г. В., Колотвин А. В. с соавт. Гепатит C при инфицировании рекомбинантной формой вируса RF2k/1b: течение и терапия // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014; 3: 9–15.
- Hedskog C., Doehle B., Chodavarapu K. et al. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associated virological response to sofosbuvir/ribavirin // *Hepatology*. 2015; 61 (2): 471–480. DOI: 10.1002/hep.27361.

Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков

Е. М. Богатырева

Г. А. Новик¹, доктор медицинских наук, профессор

Г. Ф. Кутушева, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СпбГМПУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Установление фенотипов и эндотипов гиперандрогении пубертатного периода является актуальной задачей. Девочки-подростки с гиперандрогенией отличаются не только наличием или отсутствием биохимических изменений андрогенов крови, разной степенью выраженности гиперандрогении (биохимической и клинической), но и инсулин-зависимостью или инсулин-независимостью, что требует разного подхода в лечении.

Ключевые слова: фенотип, гиперандрогения, девочки-подростки, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, кластер.

Abstract: Determining phenotypes and endotypes of hyperandrogenism in puberty is an urgent task. Adolescent girls with hyperandrogenism are distinguished not only by the presence or absence of biochemical changes in blood androgens, varying degrees of severity of hyperandrogenism (clinical and biochemical), but also by insulin dependence or insulin independence, which requires different approaches in treatment.

Keywords: phenotype, hyperandrogenism, adolescent girls, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, a cluster.

Одной из важных проблем гинекологической эндокринологии является синдром гиперандрогении, представляющий собой одну из главных причин эндокринного бесплодия. Гиперандрогения (ГА) — симптомокомплекс, обусловленный избыточными эффектами андрогенов в женском организме, имеющий однотипные клинические проявления при разных патогенетических механизмах развития. Наряду с изменениями внешнего облика ГА может проявляться нарушениями репродуктивной функции (ановуляция, бесплодие, невынашивание). Частота гиперандрогенных состояний в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4% до 3% [1]. Актуальность проблемы также связана с доказанной ассоциацией с метаболическими расстройствами, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 3].

Манифестация симптомов гиперандрогении обычно связана с периодом пубертата. Частота распространенности гиперандрогенных состояний среди девочек-подростков составляет 4–7,5% [4, 5]. Наиболее частой причиной гиперандрогении является синдром поликистозных яичников (СПЯ),

реже — неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН), гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) или метаболический синдром (в более старшем возрасте). Более редкой причиной неопухоловой гиперандрогении являются гипотиреоз и гиперпролактинемия.

Наиболее частыми симптомами ГА, возникающими после менархе, являются нарушения менструального цикла (чаще по типу гипоменструального синдрома), дерматиты (акне, алоpecia, жирная себорея) и избыточный рост волос в андрогензависимых зонах (гирсутизм). Последний признак в этом возрасте обычно минимален, но к окончанию пубертатного периода и позже может приобрести чрезмерную выраженность. На практике данные отклонения обычно расцениваются как транзиторные, соответствующие переходному возрасту явления. Поэтому в пубертатном периоде большое значение для выявления гиперандрогении имеет этап инструментально-лабораторной диагностики.

Часто сопутствующие синдрому гиперандрогении нарушения углеводного и жирового обмена могут иметь начальные проявления уже в подростковом периоде. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия в этом возрасте могут быть единственными проявлениями

и предвестниками гиперандрогении и метаболического синдрома, проявляющегося в последующем снижением фертильности, нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, дислипидемией, атеросклерозом, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др. [6]. Настороженность со стороны педиатров, детских эндокринологов и гинекологов имеет решающее значение для ранней диагностики и своевременной коррекции всех гормональных и метаболических проявлений гиперандрогении.

Основными критериями диагностики СПЯ (а это основная причина ГА) в настоящее время являются критерии Роттердамского консенсуса 2003 года [7]. В диагностике СПЯ у подростков остается много вопросов, и эксперты продолжают обсуждать использование соответствующих критериев. Большинство экспертов считают их недостаточными для пубертатного периода [8–11]. С. Sultan (2004) предлагает использовать для девочек-подростков не 3, а 4 или 5 критериев одновременно: биохимическая ГА, клиническая ГА (тяжелые акне, гирсутизм), олиго/аменорея через 2 года после менархе, инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, поликистоз яичников [12].

В отчете рабочей группы третьего международного консенсуса по вопро-

¹ Контактная информация:
ga_novik@mail.ru

сам СПЯ (Амстердам), организованного обществом ESHRE/ASRM и опубликованного в 2012 году, было отмечено, что критерии диагностики СПЯ, которые используются для взрослых женщин, применительно к подростковому периоду приводят к гипердиагностике. Должны быть определены группы риска СПЯ (например, ожирение, гирсутизм, нарушения менструального цикла), а индивидуальные проявления СПЯ у подростков (ожирение, гирсутизм, нарушения менструального цикла) нужно лечить [13].

Данный подход в диагностике распространяется на весь синдром гиперандрогении пубертатного возраста, так как независимо от причины синдрома патологический процесс имеет однотипные последствия, но при лечении необходимо учитывать патогенез заболевания.

Также, исходя из диагностических и лечебных принципов, представляется нелогичным использование в пубертатном периоде классических фенотипических вариантов гиперандрогении взрослых женщин [14].

С целью изучения особенностей гиперандрогении в пубертатном периоде и улучшения прогностических результатов лечения гиперандрогенных состояний у девочек-подростков было проведено исследование на базе молодежной консультации Адмиралтейского района Санкт-Петербурга (2010–2014). Одной из задач исследования было установление фенотипических вариантов гиперандрогении с учетом наличия и тяжести метаболических нарушений у подростков с разными формами ГА.

Материал и методы исследования

Обследовано 113 девочек-подростков в возрасте 14–19 лет с разными вариантами гиперандрогении и менструальным возрастом не менее 2 лет. В группу контроля включены 25 здоровых девочек аналогичного возраста. Группы сравнения достоверно не различались по возрасту: в группе девушек с гиперандрогенией средний возраст составил $17,0 \pm 0,2$ года, в группе контроля $17,1 \pm 0,3$ года ($p = 0,854$).

В ходе исследования изучались анамнез, характер нарушений менструального цикла, характер оволосения, проявления дерматопатии. Проводилась антропометрия: расчет индекса массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Выявление дерматопатии (акне III–

IV степени) проводили согласно классификации Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) 2007 года. Оценка полового развития по методу Таннера. Оволосение более 12 баллов по шкале Ферримана–Голлвея расценивалось как гирсутизм, более 8 — как пограничное состояние. Эхографическая оценка органов малого таза определялась стандартным методом на 2–4 день менструального цикла на ультразвуковом сканере Medison AccuvixV10 (Южная Корея). Учитывались объем и структура яичников, а также рассчитывался яичниково-маточный индекс (ЯМИ — отношение среднего объема яичников к толщине матки [15]).

Гормональный статус изучался путем определения в крови на 2–4 день менструального цикла лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ), эстрадиола (Е2), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-с), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), тестостерона (Т), дегидротестостерона (ДГТ), тиреотропного гормона, свободных Т3 и Т4, антител к ТПО, антител к ТГ. На основании уровней тестостерона и ГСПС рассчитывался индекс свободного тестостерона (ИСТ) по формуле: $\text{ИСТ} = (\text{Т}/\text{ГСПС}) \times 1000$, где Т — тестостерон, нмоль/л; ГСПС — глобулин, связывающий половые стероиды, нмоль/л.

В лабораторной диагностике использовался иммунохемилюминесцентный метод на анализаторе Elecsys2010 фирмы Roshe (Германия) и реагентов той же фирмы, иммуноферментный метод с использованием набора ELISA фирмы Monobind Ins. (США) и планшетного фотометра BiotekEL × 800 (Biotek Instruments, Inc, США).

Выявление нарушений углеводного обмена включало определение С-пептида, гликозилированного гемоглобина, базальных уровней глюкозы венозной крови и инсулина, проведение глюкозотолерантного теста. Для оценки инсулинорезистентности (ИР) использовался гомеостатический индекс ИР (НОМА-ИР), рассчитываемый по формуле: $\text{НОМА-ИР} = (\text{инсулин} \times \text{глюкоза})/22,5$. Значение индекса НОМА-ИР более 2,2 расценивалось как состояние инсулинорезистентности [16]. Уровень инсулина более 13 мкМЕ/мл расценивался как гиперинсулинемия.

В случае необходимости дифференцированной диагностики между неклассической формой ВДКН и СПЯ проводился дексаметазоновый тест и/или молекулярная диагностика мутаций гена CYP21.

В качестве диагностических критериев СПЯ в пубертатном периоде использовались критерии, предложенные С. Sultan [12] и отличающиеся от критериев консенсуса 2003 года [7] большей требовательностью (для исключения гипердиагностики). От всех девушек и от матерей девушек до 16 лет получено информированное согласие на участие в исследовании.

При анализе полученных данных применялись стандартные методы математической статистики (пакет прикладных программ Statistica for Windows 6.0). Рассчитывали среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (σ), медиану (Me), среднюю ошибку среднего значения (m) и частоту встречаемости признаков. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Манна–Уитни, для частотных показателей — χ^2 -критерий Пирсона. Использовали множественный регрессионный и кластерный анализ. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью г-критерия Пирсона и χ^2 -критерия Пирсона. Критический уровень достоверности отсутствия значимых различий принимали равным 0,05.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования были выделены следующие варианты гиперандрогении: ГА на фоне СПЯ ($n = 63$; 55,8%), ГСПП ($n = 14$; 12,4%), НФ ВДКН ($n = 8$; 7,1%), субклинического гипотиреоза ($n = 5$; 4,4%), гиперпролактинемии ($n = 3$; 2,6%), а также была выделена группа формирующегося СПКЯ (неполная форма СПКЯ) ($n = 20$; 17,7%), которая характеризовалась значительной долей в структуре гиперандрогении и наличием ярко выраженных симптомов при недостаточном их количестве (3 критерия вместо 4).

Наиболее выраженные статистически достоверные различия между группой ГА и группой контроля наблюдались по следующим параметрам: оволосение, количество менструальных циклов в год, 17-ПГ, ФСГ, ГСПС, Т, ПРГ, инсулин, ЯМИ, НОМА-ИР, ИСТ.

Таблица 1

Частота клинико-лабораторных проявлений гиперандрогении у девочек-подростков в 6 кластерах (n = 113)

Клинический признак	Кластер					
	1-й (n = 23)	2-й (n = 27)	3-й (n = 12)	4-й (n = 14)	5-й (n = 14)	6-й (n = 23)
Нарушения менструального цикла	0,84	0,82	1,0	1,0	0,93	0,83
Биохимическая гиперандрогения	1,00	1,00	1,0	0	1,0	1,0
Гирсутизм	0	1,00	0	0,29	0,79	0,20
Дермопатия	1,00	0,79	0	0,86	0,50	0,65
Инсулинорезистентность	1,00	0,15	1,0	0,56	1,0	0
Гиперинсулинемия	0,52	0	1,0	0	1,0	0
Избыточная масса тела	0,24	0	0	0	0,29	0
Надпочечниковый генез гиперандрогении	0	0,26	0	0	0,07	0
Мультифолликулярная структура яичников	0,56	0,85	1,0	0,67	0,93	0,75
Ожирение	0	0,06	0,25	0	0,21	0
Сумма признаков (M ± σ)	5,08 ± 0,49	4,73 ± 0,57	5,25 ± 0,45	3,11 ± 0,33	6,86 ± 0,77	3,40 ± 0,50

Примечание. Частота встречаемости каждого из признаков указана в долях единицы, сумма сочетающихся диагнозов — в форме $M \pm \sigma$, для суммы признаков — $N = 12,24$; $p < 0,0003$.

Как известно, в развитии синдрома гиперандрогении участвуют различные патогенетические механизмы. Учитывая, что заболевание характеризуется полиэтиологичностью и гетерогенностью, выделение фенотипов и эндотипов является важным условием для оценки тяжести заболевания, успешного лечения, контроля над заболеванием и профилактики снижения репродуктивного потенциала, профилактики нарушений углеводного и жирового обменов и их отдаленных последствий (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа). Для выявления фенотипов гиперандрогении был использован иерархический кластерный анализ с построением классификационных деревьев. Для решения задачи кластеризации были рассмотрены все клинические, анамнестические и лабораторные параметры (гормонального фона, углеводного и жирового обменов), характеризующие состояние пациенток с гиперандрогенией (n = 113). В результате анализа клинико-лабораторных признаков у девочек-подростков с гиперандрогенией можно выделить 6 кластеров:

- 1-й кластер — гирсутизм и ожирение отсутствуют, но у каждой четвертой — избыточная масса тела; биохимическая ГА, инсулинорезистентность и акне III–IV степени у 100% девочек, у половины гиперинсулинемия, у 56% девочек — мультифолликулярная структура яичников (МФЯ);
- 2-й кластер — у всех ярко выраженный гирсутизм и биохимическая ГА, часто (85%) МФЯ и акне III–IV сте-

пени, инсулинорезистентность лишь у 15% девушек;

- 3-й кластер — у всех биохимическая ГА, гиперинсулинемия и МФЯ, у всех отсутствует клиническая ГА (гирсутизм и акне), ожирение у 25% девочек;
- 4-й кластер — девочки-подростки с отсутствием биохимической ГА, но у всех присутствует умеренно выраженная клиническая ГА (гирсутизм у 29%, акне III–IV степени у 86%), у половины инсулинорезистентность, МФЯ у 67%;
- 5-й кластер — у всех биохимическая ГА и гиперинсулинемия, у 79% гирсутизм, у половины ожирение или избыточная масса тела, у половины акне III–IV степени, почти у всех МФЯ (93%);
- 6-й кластер — у всех биохимическая ГА, у 20% — гирсутизм легкой степени или пограничные формы оволосения, у 65% — акне III–IV степени, в 75% случаев — МФЯ, полное отсутствие нарушений углеводного обмена, ожирения или избыточной массы тела.

Нарушения менструального цикла имеются у подавляющего большинства девушек во всех кластерах.

В табл. 1 представлена частота основных признаков ГА у девочек-подростков.

Исходя из полученных данных можно выделить, по крайней мере, инсулинзависимый и инсулиннезависимый фенотипы ГА. Внутри каждого фенотипа также имеется расслоение по тяжести и клиническим проявлениям самой ГА, так называемые эндотипы, что также необходимо учитывать при лечении девочек-подростков.

В инсулинзависимый фенотип вошли 1-й, 3-й и 5-й кластеры (эндотипы). У всех девушек присутствует биохимическая ГА разной степени выраженности, наиболее тяжелой степенью характеризуются пациентки из 5-го кластера (ИСТ = $137,1 \pm 20,4$; табл. 2). Также для 5-го кластера характерна высокая степень выраженности клинической ГА, у большинства пациенток яркий гирсутизм и/или акне III–IV степени. Напротив, для пациенток 3-го кластера характерно полное отсутствие клинической ГА, а для пациенток 1-го кластера — отсутствие гирсутизма при 100% частоте тяжелой степени акне. Это преимущественно девочки-подростки с ГСПП и формирующимся СПЯ, гиперпролактинемией, СПЯ. Данный фенотип характеризуется высоким уровнем индекса НОМА, инсулина, гиперинсулинемией, часто избыточной массой тела или ожирением, более тяжелым течением синдрома гиперандрогении, высоким риском метаболических осложнений в будущем.

В инсулиннезависимый фенотип вошли 2-й и 6-й кластеры (эндотипы).

У всех девушек присутствует биохимическая ГА, но пациентки во 2-м кластере отличаются более тяжелой степенью выраженности ГА (ИСТ = $97,58 \pm 13,55$; табл. 2) и одновременно имеют ярко выраженную клиническую ГА. Для пациенток 6-го кластера характерны умеренная биохимическая ГА и легкая клиническая ГА. Необязательное присутствие гирсутизма (чаще пограничные формы) или акне. В фенотип вошли преимущественно девочки-

Средние значения основных клинико-лабораторных показателей у девочек-подростков с гиперандрогенией в 6 кластерах (n = 113)

Таблица 2

Показатель	Кластер						Уровень достоверности $p < 0,05$
	1-й (n = 23)	2-й (n = 27)	3-й (n = 12)	4-й (n = 14)	5-й (n = 14)	6-й (n = 23)	
Количество менструаций в год	7,62 ± 0,51	4,94 ± 0,83	6,95 ± 0,64	8,8 ± 0,61	6,56 ± 1,63	7,13 ± 0,53	$p_{1-2}; p_{2-4}; p_{2-6}$
Оволосение, балл	7,46 ± 0,44	14,33 ± 0,78	7,55 ± 0,68	9,25 ± 0,45	13,0 ± 1,94	8,41 ± 0,36	$p_{1-2}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{2-3}; p_{2-4}; p_{2-6}; p_{3-5}; p_{5-6}$
ИМТ, кг/м ²	22,50 ± 0,75	22,11 ± 0,72	23,62 ± 0,43	19,52 ± 0,41	27,64 ± 2,29	20,13 ± 0,29	$p_{1-4}; p_{1-5}; p_{1-6}; p_{2-4}; p_{2-5}; p_{2-6}; p_{3-4}; p_{3-5}; p_{3-6}; p_{4-5}; p_{5-6}$
ИСТ, ед.	65,34 ± 8,61	97,58 ± 13,55	54,62 ± 3,46	27,32 ± 3,92	137,1 ± 20,4	43,05 ± 3,55	$p_{1-2}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{2-3}; p_{2-4}; p_{2-6}; p_{3-4}; p_{3-5}; p_{4-5}; p_{5-6}$
ГСПС, нмоль/л	57,72 ± 5,46	34,28 ± 3,85	67,95 ± 8,85	83,49 ± 6,95	29,42 ± 8,25	76,74 ± 3,93	$p_{1-2}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{1-6}; p_{2-3}; p_{2-4}; p_{2-6}; p_{3-5}; p_{4-5}; p_{5-6}$
E2, пг/мл	40,10 ± 3,49	40,44 ± 2,94	45,73 ± 6,31	66,14 ± 7,82	28,8 ± 2,80	52,72 ± 4,00	$p_{4-5}; p_{5-6}$
IR-НОМА	3,87 ± 0,30	1,69 ± 0,18	4,59 ± 0,23	1,98 ± 0,17	5,57 ± 0,45	1,59 ± 0,18	$p_{1-2}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{1-6}; p_{2-3}; p_{2-5}; p_{3-4}; p_{3-6}; p_{4-5}; p_{5-6}$
ЛГ, мМЕ/мл	4,14 ± 0,40	9,00 ± 1,42	8,55 ± 1,14	5,94 ± 0,82	4,6 ± 0,92	7,61 ± 0,95	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{1-6}; p_{2-4}; p_{2-5}; p_{3-5}$
T, нмоль/л	2,45 ± 0,12	3,36 ± 0,24	3,28 ± 0,24	2,57 ± 0,24	2,56 ± 0,15	3,18 ± 0,30	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{1-6}; p_{2-4}; p_{2-5}; p_{3-4}$
Инсулин, мкЕд/мл	16,42 ± 1,20	8,81 ± 0,78	20,42 ± 0,94	10,68 ± 0,74	23,11 ± 1,89	7,25 ± 0,72	$p_{1-2}; p_{1-4}; p_{1-6}; p_{2-3}; p_{2-5}; p_{3-4}; p_{3-6}; p_{4-5}; p_{5-6}$

подростки с НФ ВДКН, субклиническим течением гипотиреоза, СПЯ. Данный фенотип характеризуется отсутствием нарушений углеводного обмена, нормальной массой тела, низким риском метаболических осложнений в будущем.

Отдельную группу (кластер 4) составили девочки-подростки с отсутствием биохимической ГА, умеренно выраженной клинической ГА (гирсутизм у 29%, акне III–IV степени у 86%) и поликистозной трансформацией яичников (67%). Большинство девочек относятся к группе формирующегося СПЯ и распределились примерно поровну в обоих фенотипах (рис.).

Для большей наглядности представим различия между кластерами в соответствии с диагностическими и клиническими признаками (табл. 3).

Кроме того, пациентки из 1-го и 5-го кластеров отличаются наличием или полным отсутствием гирсутизма, более тяжелой биохимической гиперандрогенией и более выраженной гиперинсулинемией в 5-м кластере. Пациентки во 2-м кластере отличаются резко выраженным гирсутизмом и гиперандрогенией в отличие от пациенток 6-го кластера, у которых оволосение имеет лишь пограничную или нормальную выраженность, а гиперандрогенемия невысокой степени.

Результаты, представленные в табл. 2, наглядно демонстрируют, что в кластерах, относящихся к инсулинзависимому типу, биохимическая гиперандрогения является более выраженной.

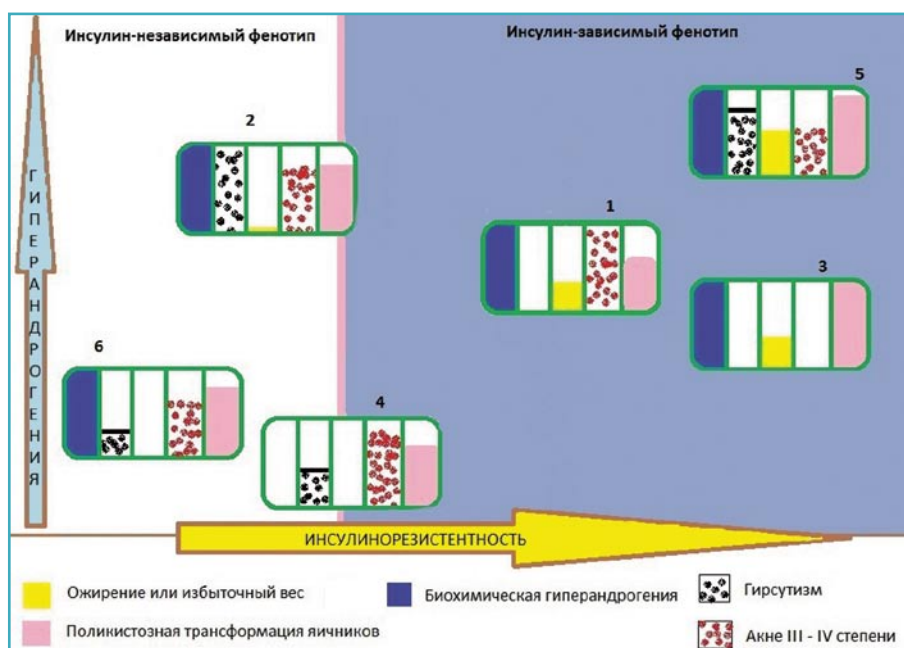


Рис. Фенотипы гиперандрогении (результаты кластерного анализа)

Таблица 3
Фенотипы гиперандрогении в соответствии с клинико-лабораторными признаками

Кластер	БГА	КГА (гирсутизм/ акне III–IV ст.)	ИР/ГИ	НМЦ	МФЯ
5-й и 1-й кластер	+	+	+	+	+/-
2-й и 6-й кластер	+	+	-	+	+/-
3-й кластер	+	-	+	+	+/-
4-й кластер	-	+	+/-	+	+/-

Примечание. БГА — биохимическая гиперандрогения; КГА — клиническая гиперандрогения; ИР/ГИ — инсулинорезистентность/гиперинсулинемия; НМЦ — нарушения менструального цикла; МФЯ — мультифолликулярные яичники.

Ассоциация между гиперинсулинемией и овариальной гиперандрогенией была замечена еще в 90-х годах прошлого века. Позже было доказано, что инсулин способен стимулировать активность цитохрома P450c17 α . Развитие гиперандрогении при СПЯ можно объяснить стимуляцией инсулином яичникового цитохрома P450c17 α , — ключевого фермента биосинтеза андрогенов в яичниках, одновременно принимающего участие в стероидогенезе андрогенов в надпочечниках [2, 17]. Возможно, этим объясняется частое сочетание гиперпродукции овариальных и адреналовых андрогенов у пациенток с СПЯ. При любом патогенезе гиперандрогении инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются дополнительным стимулирующим стероидогенез андрогенов фактором.

На рис. представлены 6 кластеров (эндотипов) гиперандрогении у девочек-подростков.

В соответствии с результатами кластерного анализа и представленными фенотипами и эндотипами девочки-подростки с гиперандрогенией нуждаются в дифференцированном подходе к ведению. При лечении пациенток с инсулинзависимым фенотипом (кластеры 1, 3, 5) лечение должно включать помимо антиандрогенных препаратов (комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным действием, например, 0,03 мг этинилэстрадиол и 3 мг дроспиренон) также и сенситайзеры инсулина (метформин в дозе 500 мг два раза в сутки) в течение 6 месяцев; в кластерах 3 и 5, где инсулинорезистентность достигает степени гиперинсулинемии, необходимо увеличить дозу сенситайзеров инсулина (метформин в дозе 500 мг три раза в день) в комплексе с мерами по снижению веса (физическая активность, гипокалорийная диета) при избыточной массе тела или ожирении, постоянное диспансерное наблюдение. При лечении пациенток с высокой степенью выраженности биохимической и клинической ГА (кластер 2 и 5) необходимо пролонгировать курсы лечения антиандрогенными препаратами минимум до 1 года, также необходимо постоянное диспансерное наблюдение и медицинское сопровождение в вопросах осуществления репродуктивных планов пациентки в будущем. При лечении пациенток с отсутствием биохимической гиперандрогении (кластер 4) можно

использовать фитопрепараты прутняка обыкновенного (*Agnus castus*) с целью регуляции менструального цикла и местного лечение дермопатии. При отсутствии эффекта — антиандрогенные препараты. Для данного кластера надо учитывать наличие у девочки-подростка инсулинорезистентности, так как половина пациентов относится к инсулинзависимому фенотипу.

Кроме вышеописанного обязательным является патогенетическое лечение. Так, пациентки с гиперандрогенией на фоне субклинического гипотиреоза или гиперпролактинемии нуждаются в специфическом лечении и наблюдении эндокринолога. Тактика ведения девушек с гипоталамическим синдромом пубертатного периода включает в себя обязательное совместное ведение пациентки гинекологом и невропатологом. Неврологическое сопровождение заключается в улучшении функционирования мозговых структур путем курсового применения ноотропов, атипичных анксиолитиков, препаратов магния, других средств. Патогенетическое лечение для девочек-подростков с ГА на фоне НФВДКН заключается в применении глюкокортикоидов, но на данном этапе жизни антиандрогенная терапия является достаточной, учитывая равную эффективность обоих методов лечения в отношении клинических и биохимических показателей при большей толерантности со стороны организма по отношению к КОК (с антиандрогенным эффектом); специфическую терапию возможно оставить в резерве для ситуаций со стрессовой нагрузкой для организма.

Таким образом, результаты исследования наглядно демонстрируют необходимость дифференцированного подхода в тактике ведения пациенток с гиперандрогенией. Девочки-подростки с гиперандрогенией отличаются не только наличием или отсутствием биохимических изменений андрогенов крови, разной степенью выраженности гиперандрогении (биохимической и клинической), но и инсулин-зависимостью или инсулин-независимостью, что требует разного подхода к лечению. ■

Литература

1. Уварова Е. В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции

гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков // Лечащий Врач. 2008. № 3. С. 75–89.

2. Дедов И. И., Андреева Е. Н. Синдром поликистозных яичников. Практические рекомендации для врачей. М.: ИТМ, 2009. С. 4–5.
3. Conway G. S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. 1992. Vol. 37. P. 119–125.
4. Гуркин Ю. А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА, 2009. С. 148–180.
5. Шилин Д. Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек // Фарматека. 2003. № 16. С. 51–58.
6. Кузнецова И. В. Гормональная терапия и контрацепция у женщин с избыточной массой тела. Пособие для врачей. М.: ОРЖИН, 2009.
7. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop Group./Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. P. 9–25.
8. Merino P. M., Codner E., Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2011. Vol. 55 (8). P. 590–598.
9. Roe A. H., Dokras A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents // Rev. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 4 (2). P. 45–51.
10. Carmina E., Oberfield S. E., Lobo R. A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents // Am. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 203 (3). P. 201 (e1–e5).
11. Villarroel C., Lopez P., Merino P. M. et al. Hirsutism and oligomenorrhea are appropriate screening criteria for polycystic ovary syndrome in adolescents // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31 (8). P. 625–629.
12. Sultan C., Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls // Fertil. Steril. 2006. Vol. 86 (1). P. S6.
13. Fauser B. C., Tarlatzis B. C., Rebar R. W. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97 (1). P. 28–38.
14. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on infertility treatment related to polycystic ovarian syndrome // Hum. Reprod. 2008. Vol. 23 (3). P. 462–477.
15. Демидов В. Н., Алиева Э. А., Струков А. В. Возможности эхографии в диагностике синдрома поликистозных яичников // Акуш. и гин. 1991. № 1. С. 40–42.
16. Чубкин И. В. Метаболический синдром у девушек подросткового периода. Автореф. дис. ... к.м.н. СПб, 2007.
17. Чеботникова Т. В., Холодова Ж. Л. Синдром поликистозных яичников: учебно-методическое пособие для врачей / Под ред. И. И. Дедова. М.: ИТМ, 2008. С. 4–5.

Клиническая эффективность адаптированных смесей с пребиотиками на основе разного источника белка в питании здоровых детей раннего возраста

О. В. Тарасова*, ¹, кандидат медицинских наук

С. В. Богданова**

С. В. Веселкова*

М. В. Скоромникова*

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

Л. И. Ильенко*, доктор медицинских наук, профессор

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

** ГБУЗ ГП № 219 ДЗМ, Москва

Резюме. Изучены переносимость и клиническая эффективность современных адаптированных формул на основе разного источника белка — цельного козьего молока с пребиотиками и смесей на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками у здоровых детей первого и второго полугодия жизни, находящихся на искусственном вскармливании.

Ключевые слова: дети раннего возраста, искусственное вскармливание, смеси на основе разного источника белка.

Abstract. Tolerance and clinical efficiency of modern adapted formulations based on different protein source — whole goat's milk with prebiotics and mixtures on the basis of cow's milk serum proteins with prebiotics in healthy children of the first and second half-year of life on artificial feeding, were studied.

Keywords: children of the early age, artificial feeding, mixtures based on different protein source.

Правильно организованное рациональное питание детей раннего возраста должно обеспечивать гармоничный рост ребенка, адекватное морфологическое и функциональное созревание его органов и тканей, оптимальные параметры психомоторного и интеллектуального развития, устойчивость младенца к действию инфекций и других неблагоприятных внешних факторов. Неоспоримым фактом являются преимущества естественного вскармливания, однако при невозможности грудного вскармливания ввиду различных причин необходим подбор адаптированной смеси.

Адаптированные молочные смеси (формулы) это продукты питания в жидкой или порошкообразной форме, изготовленные на основе коровьего молока, молока других сельскохозяйственных животных, предназначенные для использования в качестве заменителей женского молока и максимально приближенные к нему по химическому составу с целью удовлетворения физиологических потребностей детей раннего возраста. Основным принципом создания адаптированных формул является их

максимальное приближение не только к составу и свойствам женского молока, но и соответствие этих продуктов питания особенностям пищеварения и метаболизма ребенка первого года жизни [1].

В настоящее время на рынке заменителей грудного молока широко представлены адаптированные смеси Нэнни на основе цельного козьего молока [1, 2]. Формулы Нэнни это адаптированные заменители женского молока, разработанные в Новой Зеландии. Цельное козье молоко, используемое в производстве этих смесей, является экологически чистым продуктом. Смеси относятся к числу казеин-доминирующих (соотношение казеин/сывороточные белки = 80:20). Смеси Нэнни рекомендованы для питания детей с рождения при невозможности грудного вскармливания и/или при непереносимости белков коровьего молока. Противопоказанием к применению данной смеси является индивидуальная непереносимость козьего молока и лактазная недостаточность, т. к. указанные формулы являются лактозосодержащими. В последнем клиническом исследовании в Австралии проводился сравнительный анализ эффективности формулы на основе цельного козьего молока и смеси на основе коровьего молока. Кишечная микробиота у детей, получавших смесь на основе новозеландского козьего моло-

ка, не отличалась от аналогичных показателей у детей на грудном вскармливании. Полученные данные показали, что формула на основе цельного козьего молока содержит факторы, обладающие пребиотической активностью, тогда как сывороточная смесь на основе коровьего молока такой особенностью не обладает [3].

Целью работы явилось изучение переносимости и клинической эффективности современных адаптированных формул на основе разного источника белка — цельного козьего молока с пребиотиками и смесей на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками у практически здоровых детей первого и второго полугодия жизни, находящихся на искусственном вскармливании.

Материалы и методы исследования

Клиническое наблюдение за 100 здоровыми детьми обоих полов в возрасте от 2 месяцев до 1 года проводилось на базе городской поликлиники № 219 Северо-Западного административного округа г. Москвы, консультативно-диагностической поликлиники ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы. Наблюдение за детьми проводилось с информированного согласия родителей. Перевод на искусственное вскарм-

¹ Контактная информация:
o.v.tarasova@inbox.ru

Таблица 1

Массоростовые показатели здоровых детей до и на фоне приема смесей с пребиотиками ($M \pm m$)

Показатели	Группы детей			
	Первая, n = 51		Вторая, n = 49	
	До приема	На фоне	До приема	На фоне
Масса тела, г	5638,2 ± 15,9	6409,3 ± 32,4	5368 ± 14,1	6050 ± 30,1
Длина тела, см	59,5 ± 0,11	61,2 ± 0,09	58,4 ± 0,10	60,9 ± 0,10

ливание детей проводился из-за невозможности грудного вскармливания.

Критерии включения детей в исследование составляли следующие положения:

- пол — девочки и мальчики;
- возраст — от 2 месяцев до 12 месяцев жизни;
- практически здоровые дети;
- искусственное или естественное вскармливание;
- до начала исследования прикорм не вводился;
- дети без аллергических заболеваний и реакций;
- у пациентов не было острых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тяжелых инфекций;
- дети не получали пробиотики;
- у детей не было признаков перинатальной энцефалопатии;
- письменное согласие родителей на участие в наблюдении.

Критерии исключения детей в исследование составляли следующие положения:

- дети, находящиеся на смешанном вскармливании;
- дети с аллергическими заболеваниями и реакциями;
- отсутствие письменного согласия родителей на участие в наблюдении;
- участие в другой исследовательской программе в течение последних 3 месяцев.

Дети на искусственном вскармливании в зависимости от вида получаемой смеси были разделены на две группы. В первую группу входили дети, получавшие адаптированные формулы на основе цельного козьего молока с пребиотиками (51 ребенок), во вторую группу были включены дети, получавшие смеси на основе

сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками (49 детей). Выбор смесей проводился в зависимости от возраста ребенка, так, первые формулы получали дети первого полугодия жизни, а вторые формулы — дети второго полугодия жизни. Всем детям были проведены следующие исследования: общий анализ крови в декретированные сроки, копрограмма, изучение микробиоты кишечника, оценивался нутритивный статус. Значительное внимание было уделено оценке показателя физического развития детей — «масса в зависимости от роста детей» [4]. Длительность наблюдения за детьми составила от 3 до 12 месяцев.

Большинство здоровых детей родились доношенными (94,4%). Масса тела при рождении у 11% новорожденных была меньше 3000 г, 74% детей родились с массой 3000–3500 г, у 15% младенцев масса тела была выше 3500 г.

В первой группеотягощенный аллергологический анамнез был у 73,7% детей, во второй — у 74%. Частота аллергических заболеваний у матерей была одинаковой в обеих группах младенцев (41,2% и 41% соответственно), аллергические заболевания у отца имели место у 26,3% детей первой группы и 15% во второй группе, болели оба родителя у 9,4% в первой группе и 19% младенцев во второй группе.

У наблюдаемых детей проводилось бактериологическое исследование кала по общепринятой методике количественным методом в соответствии с методическими рекомендациями Р. В. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Вильшанской (1977) [5].

Обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера. Для ана-

лиза полученных результатов определяли средние значения признака (M), стандартные ошибки среднего (m). Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t) для независимых и связанных выборок при значении вероятности $p < 0,05$. Для сравнения показателей у больных до и после лечения также проводилось вычисление критерия Гехана—Вилкоксона, непараметрического аналога парного критерия Стьюдента (t -критерий для зависимых выборок), основанного на рангах. Различия между показателями расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$ или статистически высоко значимые — при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Основной рацион питания здоровых детей служили адаптированные формулы Нэнни на основе цельного козьего молока с пребиотиками (первая группа) и смеси на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками (вторая группа). Ни один из наблюдаемых детей до начала исследования не получал никакого прикорма. Среднее количество смеси в первой группе детей за сутки составило 750–1080 мл ($895,0 \pm 19,5$ мл). Среднесуточный объем потребления заменителей во второй группе младенцев — 700–1000 мл ($817,9 \pm 17,1$ мл). Все дети на искусственном вскармливании хорошо переносили адаптированные смеси с пребиотиками, отказа от приема питания ни у кого не наблюдалось.

Анализ антропометрических данных у детей обеих групп проводился в возрасте 3 месяцев жизни до приема и через 1 месяц после перевода на указанные адаптированные смеси (табл. 1).

Статистических различий в первой (смеси Нэнни) и второй группе (смеси на основе коровьего молока) детей не наблюдалось, однако массоростовые показатели были выше у детей, получавших формулу на основе цельного козьего молока с пребиотиками.

Показатели периферической крови у детей первого и второго полугодия жизни при приеме смесей на основе

Таблица 2

Показатели периферической крови у детей грудного возраста на разных видах вскармливания ($M \pm m$)

Группы детей	Показатели периферической крови							
	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Нейтрофилы, %	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	Лимфоциты, %	Эозинофилы, %	СО2, мм в час
	Первое полугодие жизни							
Первая	119,8	4,4	9,6	30,6	208,3	69,4	1,5	7,1
Вторая	122,3	4,2	7,3	34,8	224,6	65,2	1,1	5,6
	Второе полугодие жизни							
Первая	115,7	3,97	6,4	225,4	69,5	1,6	30,5	7,2
Вторая	118,1	4,2	6,6	207,3	64,6	0,8	35,4	5,7

Таблица 3

Частота функциональных нарушений пищеварения у здоровых детей до и на фоне приема адаптированных смесей на основе разного источника белка

Симптомы	Первая подгруппа, n = 51				Вторая подгруппа, n = 49			
	До, абс./%	До, абс./%	На фоне, абс./%	На фоне, абс./%	До, абс./%	До, абс./%	На фоне, абс./%	На фоне, абс./%
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
Метеоризм	33/64,7	18/35,3	23/45,1	28/54,9	30/61,2	19/38,8	23/46,9	26/53,1
Срыгивание	28/54,9	23/45,1	8/15,6	43/84,4	27/55,1	22/44,9	20/40,8	29/59,2
Кишечная колика	17/33,3	34/66,7	5/9,8	46/90,2	18/36,7	31/63,3	11/22,4	38/77,6

Таблица 4

Характеристика стула у здоровых детей до и на фоне приема адаптированных смесей на основе разного источника белка

Симптомы	Первая подгруппа, n = 51				Вторая подгруппа, n = 49			
	До приема		На фоне приема смесей		До приема		На фоне приема смесей	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Частота								
3–5 раз в день	19	37,2	35	68,6	20	40,8	30	61,2
Более 5 раз в день	8	15,6	4	7,8	19	38,7	7	14,2
1 раза в день	19	37,2	10	19,6	5	10,2	8	16,3
Запор, стул реже 1 раза в день	5	9,8	2	3,9	5	10,2	4	8,1
Цвет								
Желтый	19	38	41	80,3	37	75,5	42	85,7
Желто-зеленый	14	27	8	15,7	5	10,2	3	6,1
Зеленый	18	35	2	3,9	7	14,2	4	8,1
Консистенция								
Мягкая	14	28	35	69	19	38,7	38	75,5
Жидкая	21	42	16	31	19	38,7	7	14,2
Тугая	10	19	0	0	11	22,4	4	8,1

разного источника белка представлены в табл. 2. Отклонений от возрастных норм показателей гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, СОЭ, тромбоцитов у детей первого и второго полугодия жизни в обеих группах не наблюдалось.

В обеих группах детей проводилась оценка функционального состояния пищеварения до и на фоне приема формул на основе разного источника белка. Клинические симптомы функционального нарушения пищеварения были незначительно выражены и не требовали назначения лекарственных средств и/или пробиотиков.

Частота функциональных нарушений пищеварения до перевода на указанные смеси с пребиотиками была примерно одинаковой в обеих группах детей: метеоризм 64,7% и 61,2%, срыгивания 54,9% и 55,1%, кишечная колика 33,3% и 36,7% соответственно. Через 1 месяц после перевода на смеси на основе цельного козьего молока с пребиотиками частота функциональных нарушений пищеварения у младенцев снизилась — метеоризм с 64,7% до 45,1%, срыгивания с 54,9% до 15,6% случаев, кишечная колика с 33,3% до 9,8% случаев. После перевода детей второй группы на смеси на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками метеоризм снизился с 61,2% до 46,9%,

срыгивания с 55,1% до 40,8% случаев, кишечная колика с 36,7% до 22,4%.

Таким образом, значимое снижение частоты клинических симптомов функционального нарушения пищеварения наблюдалось у детей после приема смесей Нэнни на основе цельного козьего молока с пребиотиками. Так, метеоризм снизился в 1,4 раза, срыгивания в 3,5 раза, кишечная колика сократилась в 3,4 раза, тогда как при приеме смеси на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками — в 1,3, в 1,3 и в 1,6 раза соответственно (табл. 3). Сравнительный анализ характера стула первой группы до и на фоне смесей на основе цельного козьего молока с пребиотиками показал, что в этой группе увеличилось количество детей с нормальной частотой стула с 37,2% до 68,6%. Количество младенцев с частым стулом (более 5 раз) в день снизилось с 15,6% до 7,8%, также снизилось количество детей, страдающих запорами, с 9,8% до 3,9%. Кроме того, улучшилась окраска стула — частота желтого цвета фекалий увеличилась с 38% до 80,3% случаев. Наблюдалась положительная динамика консистенции кала, так, частота мягкой консистенции кала увеличивалась с 28% до 69% случаев, тугая консистенция кала снизилась с 19% до 0%, также количество детей с жидкой консистенцией уменьшилось с 42% до 31%

случаев. Полученные данные совпали с результатами исследований, проведенных ранее другими исследователями [6].

Изучение динамики показателей характера стула до и на фоне смесей на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками показало, что количество детей с нормальной частотой стула 3–5 раз в день увеличилось с 40,8% до 61,2%. Наблюдалось незначительное снижение количества детей, страдающих запорами, с 10,2% до 8,1%. Однако количество детей с частым стулом (более 5 раз в день) снизилось примерно в 2 раза с 38,7% до 14,2%. Улучшился цвет стула до желтой окраски с 75,5% до 85,7% случаев. Число детей с мягкой консистенцией кала увеличивалось с 38,7% до 75,5% случаев, тугая консистенция снизилась незначительно с 22,4% до 8,1%, количество детей с жидкой консистенцией фекалий снизилось в 2 раза с 38,7% до 14,23% (табл. 4).

При сравнительном анализе характеристики стула между двумя группами частота стула в первой группе улучшилась у 68,6% детей, а у детей второй группы в 61,1% случаев. Частота зеленого цвета стула у детей на фоне смесей на цельном козьем молоке с пребиотиками была реже (3,9%) по сравнению с детьми, получавшими смеси на основе белков коровьего молока с пребиоти-

Результаты копрологического исследования фекалий у здоровых детей до и на фоне приема адаптированных смесей на основе разного источника белка

Таблица 5

Симптомы	Первая подгруппа, n = 51								Вторая подгруппа, n = 49							
	До приема				На фоне приема смесей				До приема				На фоне приема смесей			
	Есть		Нет		Есть		Нет		Есть		Нет		Есть		Нет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лейкоциты единичные	15	29,4	36	70,6	10	19,6	41	80,4	16	32,6	33	67,4	11	22,4	38	77,6
Эритроциты единичные	19	37,2	32	62,8	9	17,6	42	82,3	19	38,7	30	61,3	12	24,4	37	75,6
Кислая реакция кала	15	29,4	36	70,6	8	15,6	43	84,3	15	29,4	36	70,6	8	15,6	43	84,3
Жирный нейтральный кал	5	9,8	46	90,2	3	5,8	48	94,2	6	12,2	43	87,8	4	8,1	45	91,9
Жирные кислоты	7	13,7	44	86,3	5	9,8	46	90,2	7	14,2	42	85,8	5	10,2	44	89,8
Мыла	14	27,4	37	72,6	12	23,5	39	76,6	15	30,6	34	69,4	12	24,4	37	75,6
Растительная клетчатка, непереваренная	10	19,6	41	80,4	8	15,6	43	84,4	11	22,4	38	77,6	9	18,4	40	81,6
Растительная клетчатка, переваренная	5	9,8	46	90,1	6	11,7	45	88,3	6	12,2	43	87,8	5	10,2	44	89,8
Крахмал внеклеточный	4	7,8	47	92,1	3	5,8	48	94,2	5	10,2	44	89,8	3	6,1	46	93,9
Крахмал внутриклеточный	11	21,5	40	78,4	9	17,6	42	82,3	10	20,4	39	79,6	8	15,6	43	84,3
Йодофильная флора	7	13,7	44	86,2	6	11,7	45	88,3	6	12,2	43	87,8	5	10,2	44	89,8
Эритроциты единичные	4	7,8	47	92,1	2	3,9	49	96,1	3	6,1	46	93,9	2	4	47	96
Слизь	10	19,6	41	80,3	8	15,6	43	84,4	11	22,4	38	77,6	9	18,3	40	81,7
Дрожжи	1	1,9	50	98,1	0	0	51	100	2	4	47	95,9	1	2	48	98

Состав микробиоты кишечника у здоровых детей до и на фоне приема адаптированных смесей на основе разного источника белка

Таблица 6

Вид микроорганизма	Все дети n = 100		Первая группа n = 51		Вторая группа n = 49	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>E. coli</i> , Ig	45	22,5	38	38	50	50
<i>E. coli</i> СФ, %	22	11,0	17	17	25	25
<i>E. coli</i> hem+, %	41	20,5	41	41	40	40
<i>E. coli</i> lac-, %	19	9,5	14	14	23	22
Энтерококки, Ig	51	25,5	66	66	40	40
Бифидобактерии, Ig	33	16,5	31	31	35	35
Лактобактерии, Ig	27	13,5	28	28	25	25
<i>Proteus</i> , Ig	6	3,0	10	10	3	3
<i>Candida</i> , Ig	40	20,0	38	38	45	45
<i>S. aureus</i> , Ig	51	25,5	48	48	65	65
Другие УПМ, Ig	9	4,5	10	10	10	10

ками (8,1%). Тугой стул у детей первой группы не встречался, напротив, у детей второй группы тугая консистенция фекалий была у 8,1% младенцев (табл. 4).

У всех детей было проведено копрологическое и микробиологическое исследование фекалий. В табл. 5 представлены данные копрологического исследования кала у детей первой группы. Анализ данных копрограмм у детей, получавших смеси на основе цельного козьего молока с пребиотиками, показал, что на фоне приема этих смесей сократилось количество детей с повышенным содержанием в кале мыла

с 27,4% до 23,5%, крахмала внеклеточного с 7,8% до 5,8%, йодофильной флоры с 13,7% до 11,7%, слизи с 19,6% до 15,6%, дрожжей с 1,9% до 0% случаев.

Анализ копрологического исследования кала у детей второй группы показал, что на фоне приема смесей на основе сывороточных белков коровьего молока с пребиотиками сократилось количество детей с повышенными показателями в кале мыла с 30,6% до 24,4%, крахмала внеклеточного с 10,2% до 6,1%, йодофильной флоры с 12,2% до 10,2%, слизи с 22,4% до 18,3%, дрожжей с 4% до 2% случаев (табл. 5).

При сравнительном анализе значимых различий по копрологическим показателям в обеих группах детей не было обнаружено.

При анализе состава кишечного биоценоза у наблюдаемых детей была обнаружена достаточно высокая частота случаев снижения общего количества *E. coli* как в первой группе, так и во второй группе (50% и 38% соответственно), у 40–41% младенцев наблюдался рост гемолизующей *E. coli*. Высокий уровень энтерококков отмечался у детей второй группы в 66% случаев по сравнению с первой — у 40% детей. Рост грибов рода *Candida* и *S. aureus* чаще наблюдался у детей во второй группе младенцев по сравнению с первой группой (65% и 48% соответственно). У детей первой группы рост вульгарного протея также встречался реже (3% и 10% соответственно). У всех детей наблюдалось равнозначное содержание бифидобактерий и лактобактерий в фекалиях. Однако клинических признаков дисбиоза у детей не отмечалось, поэтому изменения микробиоты кишечника носили адаптационный, компенсированный характер (табл. 6). Полученные результаты исследования кишечного биоценоза у здоровых детей на разных видах вскармливания не отличались от данных, представленных в литературе [7–10].

Таким образом, использование адаптированных смесей с пребиотиками на основе разного источника белка у детей первого года жизни оказывало положительное влияние на состояние здоровья детей, обеспечивая адекватный рост и развитие. Смесей НЭННИ® 1, 2 с пребиотиками при использовании для вскармливания детей как первого, так и второго полугодия жизни имели хорошую переносимость, способствовали улучшению функциональной моторики кишечника, обеспечивая хороший нутритивный статус младенцев.

Это можно объяснить поступлением в организм ребенка сбалансированного количества аминокислот, специфическим составом и особенностями жирового компонента смесей НЭННИ, преобладанием в смесях нативных компонентов цельного козьего молока (в т. ч. ценных компонентов мембран жировых глобул молока, природных олигосахаридов, нуклеотидов и др.), а также положительным влиянием смесей на процесс пищеварения, обусловленным наличием высокоэффективного пребиотического комплекса в их составе [11–15]. ■

Литература

1. Руководство по детскому питанию / Под ред. Тутельяна В.А., Коня И.Я. М.: МИА, 2004. 660 с.
2. Новые возможности диетотерапии при аллергических поражениях кожи у детей раннего возраста: Метод. рекомендации для врачей / Под ред. И.И. Балаболкина. М., 2005. 12 с.
3. Tannock G. W., Lawley B. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk // Appl Environ Microbiol. 2013; 79: 3040–3048.
4. Оценка основных антропометрических данных, полового созревания и артериального давления у детей. Методические рекомендации / Под ред. проф. Воронцова И.М. Ленинград, 1984. 43 с.
5. Володин Н.Н., Ефимов Б.А., Пикина А.П., Коришкова О.В., Смейнов В.В., Коришнов В.М. Микробиологическая диагностика дисбактериозов кишечника. Пособие для врачей и студентов. М.: МЗ РФ, 1997. 24 с.
6. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Скидан И.Н., Чеганова Ю.В. Влияние молочной смеси с пребиотиками на основе новозеландского козьего молока на формирование здорового пищеварения у детей первого года жизни // Лечащий Врач. 2015, № 9, с. 37–41.
7. Конь И.Я., Сафронова А.И., Сороваева Т.Н. Состояние микрофлоры кишечника у детей 1 года жизни в зависимости от вида вскармливания // Российский педиатрический журнал. 2002, 1, с. 7–11.
8. Кафарская Л.И., Постникова Е.А., Ефимов Б.А. Особенности становления нормальной микрофлоры кишечника у детей раннего возраста. Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России // Вопросы детской диетологии. 2004. 2 (2). С. 37–39.
9. Brook I., Barrett C., Brinkman C., Martin W., Finegold S. Aerobic and anaerobic bacterial flora of the maternal cervix and newborn gastric fluid and conjunctiva: a prospective study // Pediatrics. 1979. V. 63. P. 451–455.
10. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей. Учебное пособие для учащихся системы постдипломного образования. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. 48 с.
11. Rutherford S. M., Moughan P. J., Lowry D., Prosser C. G. Amino acid composition determined using multiple hydrolysis times for three goat milk formulations. Int J Food Sci Nutr 2008; 59: 679–90.
12. Prosser C. G., Svetashev V. I., Vyssotski M. V., Lowry D. J. Composition and distribution of fatty acids in triglycerides from goat infant formulas with milk fat. J Dairy Sci 2010; 93: 2857–62.
13. Скидан И.Н., Казначеев К.С., Кирилова А.В. и др. Функциональные пищевые нутриенты в составе детских адаптированных смесей на основе цельного козьего молока. Вопросы практической педиатрии, 2015, 10 (4): 38–48;
14. Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Казначеев К.С. Жировые глобулы как детерминанты пищевой и биологической ценности козьего молока. Вопросы питания. 2015, 84 (2): 81–95;
15. Prosser C. G., McLaren R. D., Frost D., Agnew M., Lowry D. J. Composition of the non-protein nitrogen fraction of goat whole milk powder and goat milk-based infant and follow-on formulae. Int J Food Sci Nutr 2008; 59: 123–33.

БИБИКОЛЬ
уникальное детское питание

15
ЛЕТ
в России



СМЕСИ НЭННИ™ - это современные полностью адаптированные формулы на основе натурального цельного козьего молока из фермерских хозяйств Новой Зеландии.

БИБИКАШИ™ производятся в Германии из круп, имеющих европейский сертификат ORGANIC. Добавление полезного новозеландского козьего молока и смеси НЭННИ оптимизирует состав и повышает пищевую ценность БИБИКАШ. Содержат комплекс пребиотиков.

ДЕТСКИЕ ПЮРЕ БИБИКОЛЬ™ с козьим творожком

Производятся в Германии из овощей, фруктов и ягод, выращенных в фермерских хозяйствах с добавлением козьего творожка.

Уникальное сочетание фруктов и творога из козьего молока обеспечивает растущий организм ребенка высококачественным натуральным белком и жиром, пищевыми волокнами, витаминами, минералами и создает более длительное чувство насыщения. Европейский сертификат ORGANIC гарантирует полное отсутствие пестицидов.

горячая линия 8 800 200 888 0
www.bibicall.ru

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. Перед введением прикорма посоветуйтесь с врачом. Адаптированные смеси на основе натурального новозеландского козьего молока НЭННИ Классика рекомендованы к употреблению детям от 0 до 6 месяцев. Кукурузная БИБИКАША на основе козьего молока и смеси НЭННИ рекомендована к употреблению с 5 месяцев. Продукт БИБИКОЛЬ манго, банан и козий творожок рекомендован к употреблению с 6 месяцев. Реклама. Товар сертифицирован.



Оценка эффективности интерферона альфа-2b в комбинации с антиоксидантами в отношении вируса гриппа птиц А (H7N9) *in vitro*

П. Г. Дерябин¹, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

Г. А. Галегов, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ ФНИЦЭИМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

Резюме. Показано противовирусное действие интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного в отношении вируса гриппа птиц А (H7N9). При комбинации интерферона альфа-2b с альфа-токоферола-ацетатом и аскорбиновой кислотой его противовирусная активность увеличивается в 8 раз.

Ключевые слова: интерферон альфа-2b, противовирусное действие, антиоксиданты.

Abstract. The results demonstrate the presence of the antiviral effect of interferon alfa-2b recombinant human in relation to avian influenza A (H7N9). The combination of interferon alfa-2b with alpha-tocopherol acetate and ascorbic acid, its antiviral activity is 8 times increased.

Keywords: interferon alfa-2b, antioxidants, antiviral effect.

Известно, что вирусы способны к фенотипической и генотипической изменчивости и постоянно формируют опасные для человеческой популяции варианты. Наибольшую проблему с точки зрения эпидемиологии представляет собой изменчивость вирусов гриппа [4]. Одним из механизмов формирования новых вариантов вируса гриппа является формирование реассоциатов в результате смешанного заражения. Наиболее частым источником образования

новых вариантов вируса гриппа А являются водоплавающие и другие птицы [1, 4].

В настоящий момент Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) зафиксированы несколько вариантов вирусов гриппа птиц, способных инфицировать человека: штаммы вируса гриппа птиц А (H5N1) и А (H7N9) [1]. Впервые о заражении гриппом птиц А (H7N9) человека было сообщено 31 марта 2013 г. органами здравоохранения Китая, на сегодняшний день в ВОЗ поступили сообщения о 453 лабораторно подтвержденных случаях инфицирования людей вирусом птичьего гриппа А (H7N9), полученные от Национальной комиссии по здравоохранению и планированию семьи КНР, от Гонконгского Центра

¹ Контактная информация: pg_deryabin@mail.ru

Таблица 1

Цитотоксические свойства и противовирусная активность препаратов

№ п/п	Наименование препарата	Единица измерения	МПК	ИК ₅₀	ХТИ
1	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный	МЕ/мл	3000	187,5	16
2	Аскорбиновая кислота	мкг/мл	1000	500	2
3	Аскорбат натрия	мкг/мл	1000	1000	1
4	Альфа-токоферола ацетат	мкг/мл	3750	3750	1
5	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	мкг/мл	1250	312,5	4

Таблица 2

Влияние антиоксидантов на противовирусную активность интерферона альфа-2b

Наименование препарата	Исследуемая концентрация, мкг/мл	ИК ₅₀ интерферона альфа-2b (МЕ/мл) в комбинации	ФИК комбинации	ХТИ интерферона альфа-2b в комбинации
Аскорбиновая кислота	0	187,5	–	–
	25	23,4	0,07	128
	2,5	93,75	0,14	32
Аскорбат натрия	0	187,5	–	–
	25	23,4	0,04	128
	2,5	46,8	0,04	64
Альфа-токоферола ацетат	0	187,5	–	–
	25	23,4	0,01	128
	2,5	23,4	0,01	128
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	0	187,5	–	–
	25	23,4	0,10	128
	2,5	46,8	0,10	64

по охране здоровья и от Центров контроля заболеваний Тайбэя [1].

Несмотря на незначительное количество сообщений о заражении данным вирусом человека, вирус гриппа птиц А (H7N9) вызывает у врачей обеспокоенность в связи с тем, что у большинства пациентов заболевание протекало в тяжелой форме и в 175 случаях имело летальный исход [1]. Таким образом, своевременный поиск способов лечения данной инфекции является актуальной задачей.

Химиопрепараты против вируса гриппа представлены соединениями, оказывающими свое воздействие на разные стадии репликации вируса гриппа: препараты ремантадина блокируют белок М2 вируса гриппа. Препараты занамивир и осельтамивир действуют как ингибиторы нейраминидазы. В отношении препаратов группы ремантадина можно отметить их высокую токсичность и низкую эффективность, так как они активны только в отношении гриппа А, но не против гриппа В. Ингибиторы нейраминидазы являются эффективными препаратами, но, имея высокую стоимость, менее доступны для населения.

В организме человека основной системой, ответственной за борьбу с вирусными инфекциями, является система интерферона. В арсенале современной медицины имеются препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b, широкий спектр противовирусной активности кото-

рых характеризуется в многочисленных исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* [5].

По данным различных исследователей эффективность терапии интерфероном альфа-2b вирусных инфекций можно значительно повысить при помощи антиоксидантов [2, 3, 7, 8]. Впервые о синергизме интерферона альфа-2b и антиоксидантов в терапии вирусных инфекций сообщалось в работах В.В. Малиновской. По данным [7, 8] комбинация интерферона альфа-2b и антиоксидантов *in vitro* и *in vivo* имеет выраженный синергидный эффект: в присутствии антиоксидантов специфическая противовирусная активность интерферона увеличивается в несколько раз, что позволяет не только повысить эффективность терапии, но и снизить возможность проявления побочных эффектов.

Целью настоящей работы явилось изучение противовирусной активности интерферона альфа-2b как противовирусного препарата в отношении вируса гриппа птиц А (H7N9) и оценка влияния антиоксидантов на течение экспериментальной инфекции *in vitro*.

Материалы и методы исследования

Культура клеток

Линия клеток почки зеленой мартышки Vero клон Е6, получена из лаборатории культур тканей ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского. Культуру клеток выращи-

вали в виде монослоя в 96-луночных планшетах при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ с использованием среды Игла MEM с добавлением антибиотиков (100 Ед/мл пенициллина и стрептомицина 50 МЕ/мл), глутамин 150 мкг/мл и 10% сыворотки крови эмбрионов коров (ростовая среда). В качестве поддерживающей использовали среду Игла с добавлением антибиотиков (100 Ед/мл пенициллина и стрептомицина 50 МЕ/мл), глутамин 150 мкг/мл и 2% инактивированной при 56 °С сыворотки крови эмбрионов коров.

Вирус

Штамм вируса гриппа птиц А/Anhui/2013 (H7N9) получен из лаборатории Государственной коллекции вирусов ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского. Для культивирования использовали алантоисную полость 9–10-дневных куриных эмбрионов.

Препараты

- Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный, Р N003726/01, производства ООО «Фармапарк», Россия, активность 4×10^8 МЕ/мл. Обладает выраженной противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. В качестве референса активности интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного использовали международный стандарт активности интерферона (International Standard Interferon alpha 2b, NIBSC code: 95/566).
- Аскорбиновая кислота (витамин С), ЛС-000420, производства «ДСМ Нутришнл Продактс (ЮК) Лимитед», Великобритания. Является высокоактивным природным антиоксидантом, нейтрализует свободные радикалы, обладает способностью восстанавливать активную форму витамина Е.
- Аскорбат натрия, ЛС-000423, производства «ДСМ Нутришнл Продактс (ЮК) Лимитед», Великобритания. Является натриевой солью аскорбиновой кислоты, имеет аналогичную биологическую активность с аскорбиновой кислотой, но в отличие от нее обладает меньшим поверхностным раздражающим действием.
- Альфа-токоферола ацетат (витамин Е), dl-альфа-токоферола ацетат, тип CWS/F500, водорастворимая форма, производства Sigma Aldrich, США. Является высокоактивным природным антиоксидантом и антигипоксантом, нейтрализует свободные радикалы и перекиси жирных кислот, активные формы кислорода, способен предотвращать перекисное окисление мембран клеток.
- Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), Р N002161/01, производства ООО «НПК Фармасофт», Россия. Является высокоактивным синтетическим антиоксидантом, нейтрализует свободные радикалы.

Цитотоксичность

Оценку цитотоксичности препаратов проводили по стандартной методике [6] путем инкубации 1-суточного монослоя клеточной культуры Vero клон Е6 с различными концентрациями препаратов в течение 72 часов в 96-луночных планшетах при 37 °С в атмосфере 5% CO₂. После инкубации клетки отмывали раствором Хенкса, для подсчета количества клеток использовали автоматический счетчик клеток Countess, производства Invitrogen, США с применением 0,4% раствора трипанового синего. За ЦД₅₀ (50% тканевая цитопатическая доза) испытуемого образца принимали максимальную концентрацию, способствующую выживанию не менее 50% клеток по сравнению с контролем. За МПК (максимально переносимая концентрация)

испытуемого образца принимали максимальную концентрацию испытуемого образца, не вызывающую видимых изменений в жизнеспособности клеток.

Антивирусная активность

Антивирусную активность оценивали по уровню подавления цитопатического действия вируса различными разведениями препаратов и комбинаций на культуре клеток Vero клон Е6. Для работы использовали 1-суточный монослой культуры, выращенный в 96-луночных планшетах. Множественность инфицирования вируса гриппа птиц А/Anhui/2013 (H7N9) составила 0,1 ТЦД₅₀ на клетку, продолжительность инкубации 48 часов при 37 °С в атмосфере 5% CO₂. За ИК₅₀ (50% ингибирующая концентрация) принимали концентрацию испытуемого образца, при которой клеточная культура оказалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса в 50% лунок.

Результаты и обсуждение

Изучение цитотоксического действия препаратов

Определенные максимальные переносимые концентрации препаратов, не оказывающие цитотоксического действия на культуру клеток Vero клон Е6, приведены в табл. 1.

Для работы на культуре клеток при определении антивирусной активности использовали концентрации препаратов меньше или равные МПК, указанные в табл. 1.

Изучение антивирусной активности препаратов

Определенные для препаратов ИК₅₀ в отношении вируса гриппа птиц А/Anhui/2013 (H7N9) представлены в табл. 1. Для оценки возможной перспективы использования препарата в качестве химиотерапевтического средства в отношении вирусной инфекции использовали понятие ХТИ (химиотерапевтический индекс) — отношение максимально переносимой концентрации препарата к ИК₅₀. Для эффективных противовирусных препаратов величина ХТИ должна быть более 3. Полученные данные в отношении антивирусной активности исследуемых препаратов показывают, что интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный может быть использован в качестве средства противовирусной терапии инфекции, вызываемой вирусом гриппа птиц А/Anhui/2013 (H7N9). Также показано, что антиоксидант Мексидол обладает слабовыраженной противовирусной активностью со значением ХТИ 4,0.

Изучение антивирусной активности комбинаций препаратов

Для изучения влияния антиоксидантов на антивирусную активность интерферона альфа-2b готовили растворы исследуемых препаратов с различной концентрацией как интерферона альфа-2b, так и антиоксидантов. Для оценки эффективности комбинации использовали понятие фракционного ингибирующего коэффициента (ФИК), значение которого вычисляли по формуле (ИД₅₀ — 50% ингибирующая доза):

$$\text{ФИК} = \frac{\text{сумма ИД}_{50} (\text{соединений в комбинации})}{\text{сумма ИД}_{50} (\text{соединений})}$$

При значении ФИК 0,5 имеет место умеренный синергизм соединений, при значении ФИК, равном 1,0–1,5, имеет место аддитивный эффект комбинации, при значении ФИК более 2 имеет место антагонизм соединений [9]. Результаты оценки влияния антиоксидантов на антивирусную активность интерферона альфа-2b приведены в табл. 2.

Из представленных данных видно, что антиоксиданты оказывают стимулирующее действие на противовирус-

ную активность интерферона альфа-2b: в присутствии разных концентраций антиоксидантов ИК₅₀ интерферона альфа-2b снижается в 2 и более раза. Так, например, в присутствии аскорбиновой кислоты в концентрации 25 мкг/мл ИК₅₀ интерферона альфа-2b снижается в 8 раз, при использовании концентрации 2,5 мкг/мл — в 2 раза. В присутствии аскорбата натрия в концентрации 25 мкг/мл ИК₅₀ интерферона альфа-2b снижается в 8 раз, при использовании концентрации 2,5 мкг/мл — в 4 раза. При использовании альфа-токоферола ацетата в концентрации 25 мкг/мл и 2,5 мкг/мл ИК₅₀ интерферона альфа-2b снижается в 8 раз. При совместном использовании с Мексидолом в концентрации 25 мкг/мл ИК₅₀ интерферона альфа-2b снижается в 8 раз, при использовании в концентрации 2,5 мкг/мл — в 4 раза.

При анализе эффекта комбинированного применения антиоксидантов и интерферона альфа-2b путем расчета ФИК получены данные, демонстрирующие явно выраженный синергидный эффект для всех комбинаций, причем максимальный синергидный эффект наблюдали при комбинировании с альфа-токоферола ацетатом. Чуть менее выраженный синергидный эффект наблюдали при совместном применении интерферона альфа-2b и аскорбиновой кислоты, наименее выраженный синергизм наблюдали для комбинации интерферона альфа-2b и Мексидола.

Выводы

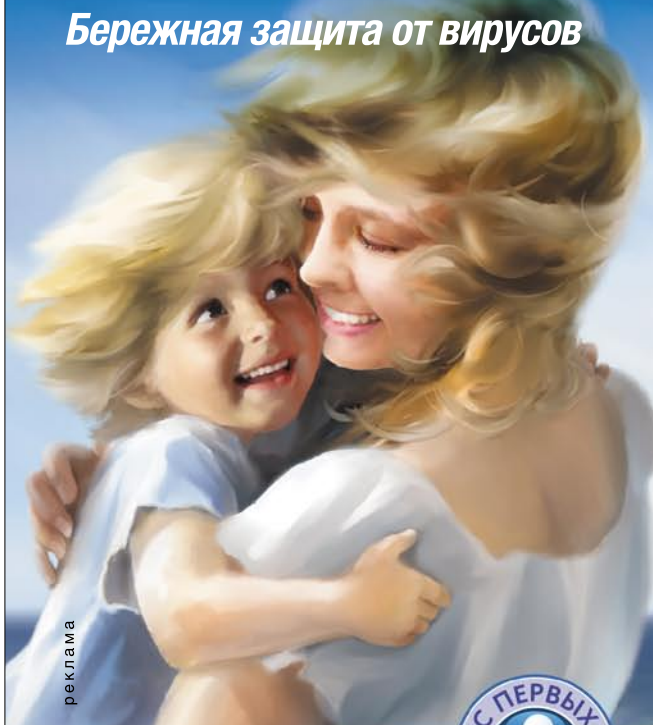
Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный является эффективным препаратом в отношении вируса гриппа птиц A/Anhui/2013 (H7N9), значение химиотерапевтического индекса препарата равно 16. Применение интерферона альфа-2b в комбинации с антиоксидантами повышает его эффективность в отношении вируса гриппа птиц A/Anhui/2013 (H7N9) в 8 раз, до величины химиотерапевтического индекса 128. ■

Литература

1. Бюллетень ВОЗ «WHO RISK ASSESSMENT. Human infections with avian influenza A (H7N9) virus» от 02.10.2014 г.
2. Васильев А. Н. Оценка влияния антиоксидантов на специфическую противовирусную активность интерферона альфа-2 b человеческого рекомбинантного в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 7. С. 20–25.
3. Васильев А. Н., Дерябин П. Г., Галегов Г. А. Протвовирусная активность антиоксидантов и их комбинаций с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным в отношении вируса гриппа птиц A/H5N1 // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 2. С. 32–36.
4. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева, И. Г. Маринича, А. А. Сомининой. Монография. СПб, 2003, 244 с.
5. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005. 368 с.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. М., 2005.
7. Темичева Е. В., Малиновская В. В., Манахова Л. С. и др. // Вопросы вирусологии. 1986. № 1. С. 12–18.
8. Темичева Е. В. Интерфероновый статус при рецидивирующем герпесе гениталий и коррекция его нарушений. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1989.
9. De Clercq E., Sakuma T., Baba M., Pauwels R., Balzarini J., Rosenberg I., Holy A. Antiviral activity of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine and pyrimidines // Antiviral research. 1987. Vol. 8. № 5–6. P. 261–272.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

-  **БЛОКИРУЕТ** размножение вируса
-  **ЗАЩИЩАЕТ** здоровые клетки от заражения
-  **ВОССТАНАВЛИВАЕТ** баланс иммунной системы
-  **РАЗРЕШЕН** детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности
-  **СОЧЕТАЕТСЯ** с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 000017/01 P N 001142/02 Виферон Суппозитории

виферон | (499) 193 30 60 | viferon.ru

Динамика уровней неоптерина в крови и моче у больных ОРВИ различной этиологии

М. М. Кутателадзе*

К. Р. Дудина*,¹, доктор медицинских наук

О. О. Знойко*, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Шутько*, кандидат медицинских наук

Л. Д. Филина*

Н. М. Кравченко**

Н. Д. Юшук*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

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

** ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва

Резюме. Изучена динамика содержания неоптерина в сыворотке крови и моче у больных с острыми заболеваниями, поражающими респираторный тракт. Показана возможность использования уровня неоптерина в качестве диагностического маркера вирусной инфекции при дифференциальном диагнозе.

Ключевые слова: неоптерин, грипп, острые респираторные вирусные инфекции, ОРВИ, диагностика.

Abstract. The dynamics of neopterin content in the blood and urine serum in patients with acute diseases effecting respiratory tract, was studied. The possibility of using the level of neopterin as a diagnostic markers for viral infection in differential diagnosis.

Keywords: neopterin, influenza, acute respiratory viral infections, ARVI, diagnostics.

Течение инфекционного процесса напрямую связано с иммунным ответом макроорганизма. С клинической точки зрения при острых вирусных инфекциях интерес представляет исследование диагностической роли биомаркера, отражающего активность клеточного звена иммунитета. Активацию иммунокомпетентных клеток в организме косвенно можно оценить с помощью регуляторных белков, которые являются продуктами деятельности данных клеток. В качестве такого маркера может рассматриваться стабильный метаболит — неоптерин, синтез которого инициируется под действием ИФН- γ , являющегося главным триггером иммунного ответа, направленного против внутриклеточных патогенов. Главными клетками — продуцентами неоптерина являются антигенпрезентирующие и дендритные клетки [1].

Клиническое значение концентрации неоптерина в биологических жидкостях организма изучается уже на протяжении многих десятилетий. Повышенные концентрации неоптерина регистрируются при различных заболеваниях, сопровождающихся активацией клеточного иммунитета, в связи с чем он является привлекательным маркером для диагностики вирусных инфекций. В научной литературе немного работ, посвященных оценке концентрации неоптерина в биологических жидкостях организма при острых вирусных инфекциях. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение динамики содержания неоптерина в сыворотке крови и моче у больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) различной этиологии.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 60 пациентов с ОРВИ (средний возраст 29 ± 2 года (от 18 до 75 лет), мужчины/женщины = 47 (78%)/13 (22%)).

Контрольную группу составили 10 здоровых лиц без хронической сопутствующей патологии (средний возраст 31 ± 10 лет (от 21 до 56 лет), мужчины/женщины = 6 (60%)/4 (40%)).

В исследование включены пациенты, поступавшие в ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ в течение 2014–2015 гг. Критериями включения были: возраст пациентов от 18 лет и старше, давность заболевания не более 5 суток, повышение температуры тела $\geq 37,5^\circ\text{C}$, наличие одного или нескольких симптомов катарального и интоксикационного синдромов, отсутствие приема антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе по данным анамнеза.

Пациенты были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа больных гриппом, $n = 24$; 2-я подгруппа больных ОРВИ другой этиологии (аденовирусная инфекция, риновирусная инфекция, коронавирусная (NL63) инфекция, ОРВИ неуточненная), $n = 36$. В 35% (21/60) случаев этиологию установить не удалось. Кроме того, проводился анализ в подгруппах больных с неосложненным и осложнен-

¹ Контактная информация:
dudinakr@mail.ru

Таблица 1

Средние уровни неоптерина в крови и моче при динамическом обследовании в различных группах больных ОРВИ

Показатель	Дни болезни	ОРВИ в целом (n = 60)	ОРВИ неосложненное (n = 39)	ОРВИ осложненное (n = 21)	Мужчины, n = 47	Женщины, n = 13
Неоптерин в крови	1–5 день	23,7 ± 2,4* (от 3,35 до 95,12)	23,8 ± 2,6* (от 3,35 до 77,97)	23,5 ± 5,5* (от 4,73 до 95,12)	20,9 ± 3,1* (от 3,35 до 77,97)	36,5 ± 7,3* (от 19,4 до 95,12)
	6–10 день	7,1 ± 0,7* (от 0 до 25,36)	7,7 ± 0,9* (от 0,79 до 24,98)	5,6 ± 0,8* (от 2,35 до 11,94)	7,1 ± 1* (от 0 до 25,36)	9,8 ± 1,4* (от 3,01 до 11,05)
Неоптерин в моче	1–5 день	113,6 ± 6,7 (от 8,7 до 184,29)	118,8 ± 7,7 (от 8,7 до 184,29)	102,4 ± 13,2 (от 15,65 до 170,55)	106,7 ± 15,6 (от 8,7 до 184,29)	146 ± 8,9 (от 78,27 до 170,55)
	6–10 день	59,4 ± 7,2 (от 1,1 до 189,29)	55,7 ± 8,6 (от 1,08 до 175,71)	67,4 ± 13,9 (от 4,57 до 189,29)	52,3 ± 7,6 (от 1,08 до 175,71)	92,9 ± 21,4 (от 12,68 до 189,29)

Примечание. * $p < 0,01$.

ным течением (пневмония, синусит, лакунарная ангина) ОРВИ различной этиологии. Хроническая сопутствующая патология была выявлена только у 3% (2/60) больных (1 пациентка с осложненным течением ОРВИ — миома матки, 2 пациента с неосложненным течением ОРВИ — хронический бронхит, артериальная гипертензия).

В стационаре все пациенты получали терапию и были обследованы в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным ОРВИ и гриппом. Иммунокорректирующую терапию пациенты не получали. Взятие крови и мочи проводили при поступлении и через 4–5 дней (при стихании клинических проявлений и нормализации температуры тела). Образцы крови пациентов для определения неоптерина, собранные при динамическом обследовании, центрифугировали, а затем сыворотки крови делили на аликвоты, которые помещались в морозильную камеру для хранения при $t = -70^\circ\text{C}$. Для определения неоптерина была использована тест-система «Neopterin ELISA» — иммуноферментный набор для *in vitro* количественного определения неоптерина в человеческой плазме, сыворотке крови и моче (IBL International GmbH, Германия). В инструкции к тест-системе установлены нормы неоптерина:

- в сыворотке крови в зависимости от возраста: 19–75 лет — $< 8,7$ нмоль/л; > 75 лет — $< 19,0$ нмоль/л;
- в моче в зависимости от возраста и пола: 18–25 лет (мужчины — 123–195 нмоль/л, женщины — 128–208 нмоль/л); 26–35 лет (мужчины — 101–182 нмоль/л, женщины — 124–209 нмоль/л); 36–45 лет (мужчины — 109–176, женщины — 140–239 нмоль/л); 46–55 лет (мужчины — 105–197 нмоль/л, женщины —

147–229 нмоль/л); 56–65 лет (мужчины — 119–218 нмоль/л, женщины — 156–249 нмоль/л); > 65 лет (мужчины — 133–229 нмоль/л, женщины — 151–251 нмоль/л).

При поступлении в стационар у пациентов, включенных в исследование, однократно был взят мазок из носоглотки. Для определения генетического материала возбудителей ОРВИ в клетках эпителия носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) использована тест-система «ПневмоСкринВирусы» производства ЗАО НПФ «ДНК-технология». Для установления этиологической структуры ОРВИ определялся генетический материал вирусов гриппа и других возбудителей острых инфекционных заболеваний респираторного тракта: РНК вирусов гриппа А/В, А (H1N1)pdm09, А (H3N2), РНК/ДНК вирусов парагриппа 1-го, 2-го, 3-го, 4-го типов (PiV1, PiV2, PiV3, PiV4), коронавирусов (HCoV OC43, HCoV 229 E, HCoV NL63, HCoV HKU1), РС-вируса (RSV), аденовирусов групп В, С, Е (Adenovirus), метапневмовируса (MPV), риновирусов (HRV), бокавируса (HBoV).

При анализе результатов исследования определены процентное содержание ряда полученных данных (%), средняя арифметическая (М), ошибка средней арифметической (m). Определение групповых различий в средних значениях в двух выборках проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение между собой различных распределений проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 . Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc», США).

Результаты исследования и обсуждение

Анализ результатов лабораторного обследования показал, что у боль-

шинства больных ОРВИ в разгар клинических проявлений (1–5 день от начала заболевания) регистрируется повышение уровня неоптерина в крови. В то же время в 15% (9/60) случаев на фоне разгара клинических проявлений уровень данного маркера был в пределах нормальных величин (от 3,35 до 6,89 нмоль/л), из них в 33% (3/9) случаев уровни неоптерина в крови, не превышающие норму, регистрировались уже в отсутствие субфебрилитета и лихорадки на момент забора крови. При динамическом обследовании (при стихании клинических проявлений, через 5 дней от момента поступления) в группе пациентов, у которых зарегистрировано повышение концентраций неоптерина в крови, у трети (16/51) из них средние значения данного биомаркера снизились, но оставались выше уровня нормальных значений (от 9,22 до 25,36 нмоль/л), а у остальных — не превышали пределы нормы. Сравнительный анализ показал, что средние концентрации неоптерина в крови в остром периоде статистически значимо выше по сравнению с периодом угасания клинических проявлений в группе больных ОРВИ в целом, в группах больных с неосложненным и осложненным течением ОРВИ ($t = 6,6$, $p < 0,01$, $t = 5,7$, $p < 0,01$, $t = 3,3$, $p < 0,01$). Средние уровни неоптерина в крови и моче при динамическом обследовании в различных группах больных ОРВИ представлены в табл. 1.

Средняя концентрация неоптерина в сыворотке крови у лиц контрольной группы ($3,9 \pm 0,4$ нмоль/л, от 1,5 до 5,6 нмоль/л) была статистически значимо ниже по сравнению с таковой у больных ОРВИ различной этиологии ($p < 0,01$).

При анализе уровней неоптерина в крови в зависимости от пола выявлено, что как у больных женского

Таблица 2

Средние уровни неоптерина в крови и моче у больных, поступавших на разных сроках острого периода болезни

Неоптерин, субстрат	1-й день болезни/ динамика	2-й день болезни/ динамика	3-й день болезни/ динамика	4-й день болезни/ динамика	5-й день болезни/ динамика
Все пациенты (n = 60)					
Кровь, при поступлении	16,8 ± 1,9 (от 8,94 до 26,47)	19 ± 5,6 (от 3,35 до 77,97)	24,2 ± 4,9 (от 4,73 до 67,47)	33,4 ± 7,4 (от 10,11 до 95,12)	25,5 ± 4,8 (от 10,4 до 43,79)
Кровь, динамика	7,3 ± 1,1 (от 2,18 до 11,63)	7,6 ± 1,9 (от 0,79 до 25,36)	5,4 ± 0,9 (от 0 до 11,89)	7,2 ± 1,1 (от 3,01 до 12,67)	9,5 ± 3,2 (от 3,39 до 24,98)
Моча, при поступлении	122 ± 10,2 (от 86,1 до 164,28)	101,4 ± 14,5 (от 8,7 до 169,5)	104,9 ± 15,1 (от 10,9 до 166,72)	125,1 ± 13,5 (от 37,7 до 170,55)	129,1 ± 25,4 (от 33,69 до 184,29)
Моча, динамика	47,5 ± 17,1 (от 8,11 до 136,74)	50,9 ± 17,4 (от 1,08 до 189,29)	50,6 ± 11,1 (от 10,43 до 163,19)	69 ± 18,3 (от 4,01 до 153,18)	96,6 ± 24,2 (от 12,68 до 148,64)
ОРВИ (n = 36)					
Кровь, при поступлении	15,3 ± 2,4 (от 8,94 до 20,73)	12,3 ± 2,6 (от 4,49 до 24,4)	18,4 ± 5,4 (от 4,73 до 47,75)	24 ± 6 (от 10,11 до 33,80)	28 ± 4,8 (от 10,84 до 43,79)
Кровь, динамика	6,2 ± 1,9 (от 2,18 до 11,63)	4,3 ± 0,9 (от 0,79 до 9,62)	4,5 ± 1 (от 0 до 11,05)	7,6 ± 2,6 (от 3,01 до 11,94)	10,4 ± 3,7 (от 3,39 до 24,98)
Моча, при поступлении	115,7 ± 14,6 (от 86,1 до 164,28)	100,6 ± 18,2 (от 8,7 до 168,46)	85,8 ± 21,3 (от 10,89 до 163,41)	114,7 ± 26,3 (от 46,58 до 141,64)	114,7 ± 26,3 (от 46,58 до 184,29)
Моча, динамика	42,5 ± 22,2 (от 8,29 до 92,05)	25,5 ± 9,1 (от 1,08 до 77,75)	46 ± 11,2 (от 11,21 до 111)	73,4 ± 28,5 (от 12,25 до 128,52)	91,3 ± 28,2 (от 12,68 до 148,64)
Грипп (n = 24)					
Кровь, при поступлении	18,8 ± 3,4 (от 12,27 до 26,47)	27,9 ± 12,7 (от 3,98 до 77,97)	33,8 ± 9,1 (от 12,2 до 67,47)	38,8 ± 11,4 (от 11,39 до 95,12)	–
Кровь, динамика	8,6 ± 0,4 (от 8,37 до 9,39)	12 ± 3,7 (от 3,79 до 25,36)	6,8 ± 1,8 (от 2,76 до 11,89)	7,02 ± 1,4 (от 3,8 до 12,67)	–
Моча, при поступлении	129,8 ± 17,8 (от 97,77 до 159,4)	102,3 ± 26 (от 31,69 до 169,5)	136,8 ± 14,2 (от 78,27 до 166,72)	131 ± 17,7 (от 37,7 до 170,55)	–
Моча, динамика	53,9 ± 34,1 (от 8,11 до 136,74)	84,8 ± 37 (от 7,74 до 189,29)	58,3 ± 26 (от 10,43 до 163,19)	66,5 ± 27 (от 4,01 до 153,18)	–

пола, так и у пациентов мужского пола в остром периоде средние концентрации неоптерина в крови достоверно выше по сравнению с периодом угасания клинических проявлений ($t = 5,2$, $p < 0,01$, $t = 4,2$, $p < 0,01$). Кроме того, средние концентрации неоптерина в крови в остром периоде статистически значимо выше были у женщин при сравнении с мужчинами ($36,5 \pm 7,3$ и $20,9 \pm 3,1$ соответственно, $t = 2,6$, $p < 0,05$).

Уровни неоптерина в моче в группах больных ОРВИ в целом, неосложненным и осложненным течением ОРВИ, а также у больных женского и мужского пола колебались в пределах нормы и их средние значения статистически не различались как в остром периоде, так и при сравнении острого периода болезни с периодом угасания клинических проявлений. Обращает на себя внимание повышение в 20% (12/60) случаев концентрации неоптерина в моче при стихании клинических

проявлений; у остальных пациентов — снижение его уровня в различных пропорциях.

Далее были проанализированы концентрации неоптерина в крови и моче в отдельных группах больных (ОРВИ в целом, грипп, ОРВИ другой этиологии) в зависимости от срока поступления от даты начала заболевания (табл. 2).

Как видно из табл. 2, в первые дни острого периода заболевания идет нарастание среднего уровня неоптерина в крови как в целом в группе больных ОРВИ, так и при различной этиологии процесса. Минимальные средние концентрации неоптерина в крови зарегистрированы в первый день болезни, максимальные (возрастают практически в 2 раза) — на 4-й день во всех исследуемых группах больных. При динамическом обследовании средние концентрации неоптерина в крови преимущественно нормализуются, и их значения сопоставимы

между собой в разных группах. Однако у больных, поступавших на 5-й день болезни (т. е. с наиболее длительным сроком сохранения симптоматики острого периода болезни), средние концентрации неоптерина в крови существенно снижаются, но не достигают нормальных значений. Практически у половины больных ОРВИ различной этиологии в остром периоде концентрации неоптерина в крови были более 20 нмоль/л. В подгруппе больных гриппом, поступивших на 5-й день болезни, был обследован только один пациент, в связи с чем сравнительный анализ среднего значения неоптерина в данной подгруппе не проводился.

Средние уровни неоптерина в моче в исследуемых группах и на разных сроках болезни значимо не различались.

В группе больных гриппом ($n = 24$) при осложненном и неосложненном течении у большинства больных в первые дни болезни регистрируют-

ся повышенные уровни неоптерина в крови (87,5% (7/8) и 94% (15/16) соответственно). При динамическом обследовании регистрировалось снижение уровня неоптерина в крови. Однако только в 57% (4/7) при осложненном течении и в 60% (9/15) случаев при неосложненном течении гриппа регистрировались нормальные значения данного маркера. У остальных пациентов наблюдалось значимое снижение неоптерина в крови, однако не достигающее нормы.

Средние значения неоптерина в крови при неосложненном течении гриппа — $28,7 \pm 5,1$ нмоль/л (диапазон от 3,98 до 77,97 нмоль/л), в динамике — $9,1 \pm 1,5$ нмоль/л (диапазон от 2,76 до 25,36 нмоль/л), при осложненном течении — $33,5 \pm 10,7$ нмоль/л (диапазон от 4,87 до 95,12 нмоль/л), в динамике — $6,7 \pm 1,1$ нмоль/л (диапазон от 3,61 до 10,71 нмоль/л). Как при неосложненном, так и при осложненном течении гриппа средние значения неоптерина в крови в первые дни болезни были достоверно выше, чем в стадии стихания клинических проявлений ($t = 3,8$, $p < 0,01$, $t = 2,5$, $p < 0,05$ соответственно). Статистически достоверных различий средних концентраций неоптерина в крови у больных с неосложненным и осложненным течением гриппа в остром периоде не выявлено ($p > 0,05$).

Средние значения неоптерина в моче при неосложненном течении гриппа $128,7 \pm 8,7$ нмоль/л (диапазон от 36,15 до 160,97 нмоль/л), в динамике $55,4 \pm 15,2$ нмоль/л (диапазон от 4,01 до 175,71 нмоль/л), при осложненном течении — $105,6 \pm 22,4$ нмоль/л (диапазон от 31,69 до 170,55 нмоль/л), в динамике $97,81 \pm 24,2$ нмоль/л (диапазон от 4,57 до 189,29 нмоль/л). У пациентов с неосложненным и осложненным течением гриппа регистрируются нормальные уровни неоптерина в моче как в остром периоде, так и при динамическом исследовании. В то же время при стихании клинических проявлений мы видим более низкие показатели уровня неоптерина в моче, а также у части пациентов его нарастание (18, 75% (3/16) и 50% (4/8) соответственно, $p = 0,1123$).

Не выявлено значимых изменений уровня неоптерина в крови и моче у больных ОРВИ различной этиологии в остром периоде заболевания и в зависимости от возраста.

Проведенный анализ показал, что содержание неоптерина в крови зна-

чительно возрастает в остром периоде ОРВИ, в том числе и в остром периоде гриппа, причем концентрация коррелирует с активностью заболевания: при стихании клинических проявлений концентрации неоптерина в крови значимо снижаются. Наши данные согласуются с результатами исследования 2014 г., посвященного изучению клинического значения неоптерина у больных гриппом в российской популяции [2]. Кроме того, в данной работе показано, что в группе больных гриппом, осложненным пневмонией с развитием острой дыхательной недостаточности, в период разгара болезни уровень неоптерина в крови был достоверно выше, чем в группе больных гриппом без симптомов дыхательной недостаточности. В нашей работе у пациентов с осложненным течением гриппа средние уровни неоптерина в крови также выше, чем у больных неосложненным течением гриппа, однако эти различия не достоверны. Таким образом, при осложненном и неосложненном течении гриппа изменения уровня неоптерина в сыворотке крови носят односторонний характер.

Выявленные высокие значения неоптерина в сыворотке крови у больных ОРВИ различной этиологии свидетельствуют о значительной активации макрофагально-моноцитарной системы, т. е. антигенпрезентирующие клетки являются основными продуцентами неоптерина. Обращает на себя внимание тот факт, что не у всех пациентов наблюдается повышение неоптерина в крови в остром периоде. Низкие значения уровня неоптерина в крови у небольшой части пациентов в остром периоде ОРВИ, очевидно, могут свидетельствовать о снижении иммунореактивности, в частности, об угнетении макрофагального звена иммунного ответа у данной категории больных.

Полученные результаты демонстрируют необходимость дальнейшего изучения диагностического и прогностического значения неоптерина в крови у больных ОРВИ, в том числе и гриппом. Так как в нашем исследовании в стадии стихания клинических проявлений мы видим падение концентрации неоптерина в крови практически до нормального уровня, а при длительно сохраняющейся симптоматике (≥ 5 дней) отсутствие его значимого снижения, определение сывороточного уровня неоптерина может использоваться в качестве про-

гностического маркера осложненного течения заболевания, а также — для оценки эффективности проводимой терапии. Очевидно, что определение сывороточного неоптерина особенно актуально у больных гриппом, поскольку именно при гриппозной инфекции наиболее часто развиваются тяжелые осложнения с вероятностью летального исхода, а в проведенном исследовании отмечены длительные сроки сохранения повышенного уровня неоптерина в крови.

Результаты нашего исследования позволили сделать заключение об отсутствии клинического значения определения неоптерина в моче при ОРВИ.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что у больных ОРВИ различной этиологии в остром периоде регистрируются высокие концентрации неоптерина в сыворотке крови, что позволяет рассматривать его в качестве диагностического маркера вирусной инфекции при дифференциальном диагнозе. Положительная динамика клинической симптоматики ОРВИ различной этиологии сопровождается снижением сывороточной концентрации неоптерина. Возможно, отсутствие значимого уменьшения концентрации неоптерина в крови у больных гриппом позволит рассматривать этот маркер в качестве прогностического при осложненном течении болезни в случае подтверждения данного факта в будущих исследованиях. ■

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-5855.2014.7).

Литература

1. Pingle S. K., Tumane R. G., Jawade A. A. Neopterin: Biomarker of cell-mediated immunity and potent usage as biomarker in silicosis and other occupational diseases // Indian J Occup Environ Med. 2008. Vol. 12 (3). P. 107–111.
2. Щеголькова О. И., Мартынов В. А., Семенова О. А. Анализ уровня неоптерина в сыворотке крови больных с вирусно-бактериальной пневмонией, вызванной высокопатогенным вирусом гриппа А (H1N1). Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». Рязань, 2014. С. 196–197.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	16.02–01.03	0,5 мес
Гинекология детей и подростков	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Москва	Акушеры-гинекологи, педиатры	11.02–03.03	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	09.03–04.05	2 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	10.03–06.04	1 мес
Акушерство и гинекология (новые подходы к диагностике и лечению болезней репродуктивной системы)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	01.03–29.03	1 мес
Кольпоскопия. Амбулаторная гинекология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	29.02–29.03	1 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи, терапевты, педиатры, хирурги, инфекционисты, дерматологи, оториноларингологи	10.03–04.05	2 мес
Гастроэнтерология	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Терапевты, педиатры, эндоскописты	15.02–11.06	4 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф, Москва	Дерматовенерологи	01.03–29.03	1 мес
Кардиология	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	29.02–24.06	4 мес
Дерматовенерология	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	15.02–30.03	1,5 мес
Неврология	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи	14.03–08.04	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	02.03–30.03	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	14.03–09.04	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи, терапевты, гастроэнтерологи	25.02–21.04	2 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	08.02–07.03	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	10.03–20.04	1 мес

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный **КАБИНЕТ**

на сайте
www.lvrach.ru

Реклама

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ

**XIX КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**
12–14 февраля, Москва, ЦМТ,
Краснопресненская набережная, д. 12
Союз педиатров России
Тел.: (499) 134-1308
www.pediatr-russia.ru

МАРТ

**ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ
И ПЕРСПЕКТИВЫ-2016**
24 марта
Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28
Кафедра психиатрии, психотерапии и
психосоматической патологии РНИМУ
Тел.: (495) 434-6666

**VIII ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ**
28–30 марта
Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Медицинское Маркетинговое Агентство
Тел.: (495) 660-6004
www.congress-infection.ru

АПРЕЛЬ

**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»**
11–14 апреля
Центр Международной Торговли
Москва, Краснопресненская наб., 12
Тел.: (499) 584-45-16
E-mail: info@chelovekilekarstvo.ru
www.chelovekilekarstvo.ru

**XIII ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ «ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ
В ПЕДИАТРИИ!»**
21–22 апреля
Москва, гостиница «Салют», Ленинский пр-т,
д. 158
Тел.: (495) 617-36-44/43
E-mail: info.germandoc@gmail.com
www.expodata.ru

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

реклама



Энергия вашей жизни!



Витамины №1 в России*



Реклама

Комплекс 12 витаминов + 8 минеральных веществ и микроэлементов

Рег. Уд.: П N016098/01 от 16.10.2009, П N015220/01 от 24.04.2008.

L.RU.CC.12.2013.0275

*по данным IMS Отчет по конкурентным группам 03.2013

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

Информация для медицинских и фармацевтических работников.