

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 4 2016

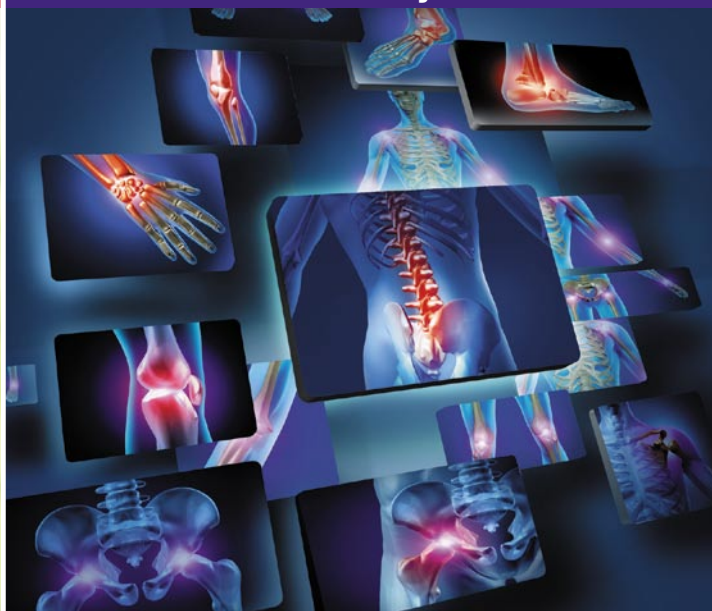
Симпозиум



АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- НПВП как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний
- Лечение пищевой аллергии
- Бронхиальная астма при ожирении
- Дермографическая крапивница

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Альфакальцидол в лечении остеопороза
- Остеоартроз
- Физическая реабилитация в терапии ЮА
- Ишемический инсульт у девочки с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом
- Остеоартроз крупных суставов
- Дифференциальная диагностика ЮА

Страничка педиатра

- Психомоторное развитие детей первых трех лет жизни с сочетанной нейроортопедической патологией
- Лечение ОРВИ у детей и проблема полипрагмазии
- ОРВИ у детей с отягощенным аллергологическим фоном

Актуальная тема

- Дискогенная радикулопатия
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Энтеральное питание в коррекции стрессовой гипергликемии
- Терапия тревожных расстройств
- Профилактика врожденного сифилиса
- Фасеточный синдром на поясничном уровне у пожилых пациентов
- Грипп и респираторные инфекции
- Миофасциальный болевой синдром
- Влияние лактулозы или пищевых волокон на липидный профиль
- Синдром раздраженного кишечника
- Ангиопротекторная терапия у лиц с хронической ишемией мозга

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**



УЙДИТЕ ОТ ЦИСТИТА



Реклама

**9 РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ
ПРОТИВ ЧАСТЫХ ПОЗЫВОВ, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ**

*Фитолизин® применяется в составе комплексной терапии, способствует устранению боли, вызванной воспалением

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Лечущий Врач

№4 апрель 2016

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, proektiv@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:
Объединенный каталог «Пресса России» — 38300
«Каталог российской прессы» — 99479

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпион»»
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!

Население земного шара стремительно стареет. Это — логичный результат высокого жизненного уровня в развитых странах. В связи с этим все больше внимания уделяется вопросам геронтологии, в частности, гериатрии — разделу клинической медицины, изучающему болезни людей старческого и пожилого возраста. Статья профессора М.А.Якушина и соавторов «Комплексная терапия дискогенной радикулопатии. Модель: пожилой пациент» обратит ваше внимание на схожесть симптоматики нескольких заболеваний, в том числе острого инфаркта миокарда, субарахноидального кровоизлияния, опухоли поджелудочной железы и дискогенной радикулопатии. В статье приведен разбор возможных диагностических ошибок и даны рекомендации по выбору рациональной терапии.

Тем, кто в своей работе практикует назначение не только аллопатических препаратов, будет интересна статья проф. А.А.Марьяновского о возможности применения комплексных гомеопатических препаратов в лечении остеоартроза.

Желаю вам познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Апрель 2016, № 4

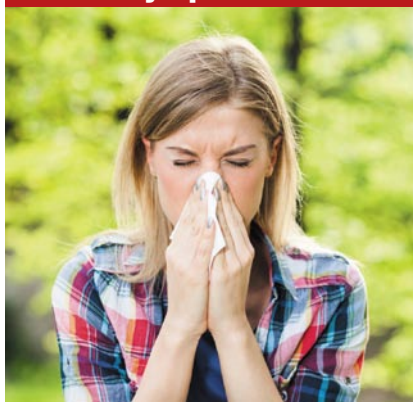
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Коллоквиум

Colloquium



Достижения, события, факты.....	5
Achievements, developments, facts	5
Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (часть 1)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. Э. Михайлова.....	7
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a cause of exacerbating (worsening) asthma and other respiratory diseases: diagnosis and treatment (part 1)/ N. G. Astafieva, I. V. Gamova, D. Yu. Kobzev, E. N. Udovichenko, I. A. Perfilova, I. E. Michailova.....	7
Лечение пищевой аллергии: современные подходы/ Д. Ш. Мачарадзе.....	12
Treatment of food allergy: modern approaches/ D. Sh. Macharadze.....	12
Особенности клинического течения и индивидуализированный подход к лечению пациентов с бронхиальной астмой при сочетании с ожирением/ Е. Ф. Глушкова, Т. Н. Суровенко.....	21
The clinical course and an individualized approach to treatment of patients with bronchial asthma when combined with obesity/ E. F. Glushkova, T. N. Surovenko.....	21
Дермографическая крапивница: современные представления о диагностике и лечении заболевания/ О. Ю. Олисова, Н. Г. Кочергин, О. А. Косоухова, П. В. Колхир.....	28
Dermographic nettle rash: modern ideas of diagnostics and treatment of the disease/ O. Yu. Olisova, N. G. Kochergin, O. A. Kosoukhova, P. V. Kolkhir.....	28
Альфакальцидол в лечении остеопороза: влияние на прочность костной ткани, риск падений и переломов/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, Д. В. Шупин.....	31
Alfacalcidol in treatment of osteoporosis: impact on strength of osseous tissue and on the risk of landing and fracture/ M. I. Shupina, G. I. Nechaeva, E. N. Loginova, D. V. Shupin.....	31
Под стекло.....	36
Under the glass.....	36
Механизмы действия препарата Цель Т на патогенетические процессы, лежащие в основе развития остеоартроза/ А. А. Марьяновский.....	38
Mechanisms of Zeel T preparation effect on pathogenic processes underlying development of osteoarthritis/ A. A. Maryanovsky.....	38
Место физической реабилитации в терапии ювенильных артритов/ А. В. Мелешкина, А. В. Бунин, Н. А. Геппе, С. Н. Чебышева.....	44
Role of physical rehabilitation in therapy of juvenile arthritis/ A. V. Meleshkina, A. V. Bunin, N. A. Geppe, S. N. Chebysheva.....	44
Ишемический инсульт у девочки с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом (клиническое наблюдение)/ Н. С. Подчерняева, Л. Г. Хачатрян, Ю. О. Костина, О. В. Шпитонкова.....	47
Ischemic stroke, the girl with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (clinical observation)/ N. S. Podchernyeva, L. G. Khachatryan, Yu. O. Costina, O. V. Shpitonkova.....	47
Комплексная реабилитация пациентов с остеоартрозом крупных суставов/ Н. Н. Кораблева.....	51
Complex rehabilitation of patients with large joint osteoarthritis/ N. N. Korableva.....	51
Ювенильный артрит: особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики (часть 1)/ А. Н. Кожевников, Н. А. Поздеева, М. А. Конев, В. В. Селизов, А. В. Москаленко, К. А. Афоничев, Г. А. Новик.....	58
Juvenile arthritis: clinical, instrumental picture/ and differential diagnosis (part 1)/ A. N. Kozhevnikov, N. A. Pozdeeva, M. A. Konev, V. V. Selizov, A. V. Moskalenko, K. A. Afonichev, G. A. Novik.....	58

Страничка педиатра
Pediatrician's page
Актуальная тема
Topical theme
Клинические исследования
Clinical trials
Alma mater

Характеристика психомоторного развития детей первых трех лет жизни с сочетанной нейроортопедической патологией/ Н. С. Ковалёва	63
Characteristics of psychomotor development of children during the first three years of life with combined neuroorthopedic pathology/ N. S. Kovaleva	63
Лечение ОРВИ у детей и проблема полипрагмазии/ Н. Г. Колосова	66
ARVI treatment in children and the problem of polypragmasia/ N. G. Kolosova	66
Острые респираторные вирусные инфекции у детей с отягощенным аллергологическим фоном: современные аспекты терапии/ Т. А. Бокова	70
Acute respiratory viral infections in children with aggravated allergologic background: modern aspects of the therapy/ T. A. Bokova	70
Комплексная терапия дискогенной радикулопатии. Модель: пожилой пациент/ М. А. Якушин, Т. И. Якушина, Л. В. Дровникова	72
Complex therapy of disk syndrome. Model: an elderly patient/ M. A. Yakushin, T. I. Yakushina, L. V. Drovnikova	72
Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016/ А. А. Визель, И. Ю. Визель	78
Chronic obstructive pulmonary disease: status of the problem in 2016/ A. A. Vizel, I. Yu. Vizel	78
Энтеральное питание в коррекции стрессовой гипергликемии у больных, оперированных по поводу новообразований поджелудочной железы/ В. А. Зырянов, Н. Г. Панова, М. Д. Любимов, А. Е. Шестопалов	86
Enteral feeding in correction of stress hyperglycemia in patients operated on the account of new formations of pancreas/ V. A. Zyrianov, N. G. Panova, M. D. Lyubimov, A. E. Shestopalov	86
Эффективность и переносимость терапии тревожных расстройств у пациентов с колебаниями артериального давления/ В. Э. Медведев, Ю. С. Фофанова	92
Efficiency and tolerance of anxiety disorder therapy in patients with arterial pressure fluctuations/ V. E. Medvedev, Yu. S. Fofanova	92
Тактика взаимодействия акушеров-гинекологов и дерматовенерологов по профилактике врожденного сифилиса/ Г. И. Мавлютова, Л. А. Юсупова, А. Г. Мисбахова	98
Tactics of interaction between obstetrician-gynecologists and dermatologists for the prevention of congenital syphilis/ G. I. Mavlyutova, L. A. Yusupova, A. G. Misbahova	98
Фасеточный синдром на поясничном уровне у пожилых пациентов: диагностика и лечение/ Т. Л. Визило, А. Д. Визило, М. В. Трубицина, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова	102
Facet syndrome at lumbar level in elderly patients: diagnostics and treatment/ T. L. Vizilo, A. D. Vizilo, M. V. Trubitsyna, A. G. Chechenin, E. A. Polukarova	102
Грипп и респираторные инфекции – ринологические аспекты. Взгляд оториноларинголога/ О. А. Меркулов	108
Influenza and respiratory infections– rhinological aspects. ENT specialist's view/ O. A. Merkulov	108
Миофасциальный болевой синдром/ Л. Б. Новикова, А. П. Акопян	112
Myofascial pain syndrome/ L. B. Novikova, A. P. Akopyan	112
Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом/ Е. А. Маевская, И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, С. В. Черемушкин, Д. Н. Андреев	117
Evaluation of influence of lactulose or dietary fibers on dynamics of lipid profile indices in patients with functional constipation and non-alcoholic steatohepatitis/ E. A. Mayevskaya, I. V. Mayev, Yu. A. Kucheryavy, S. V. Cheremushkin, D. N. Andreev	117
Клинико-лабораторные критерии в оценке эффективности терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ И. В. Козлова, Ю. Н. Мясина, О. Е. Бадиева, Т. А. Тихонова, М. А. Осадчук	125
Clinical and laboratory criteria in treatment efficiency estimation for patients with irritable bowel syndrome/ I. V. Kozlova, Yu. N. Myalina, O. E. Badieva, T. A. Tikhonova, M. A. Osadchuk	125
Коррекция когнитивных расстройств с помощью ангиопротекторной терапии у лиц с хронической ишемией мозга/ Е. Г. Антонен, М. М. Кручек, У. С. Зайцева, Д. В. Князева	130
Correction of cognitive disorders by angioprotective therapy in patients with chronic cerebral ischemia/ E. G. Antonen, M. M. Kruchek, U. S. Zaitseva, D. V. Knyazeva	130
Последипломное образование	136
Postgraduate education	136

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)

Комплексный подход к фармакотерапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болью

В Москве состоялся пресс-брифинг «Чувствовать движение», который был посвящен наиболее актуальным вопросам фармакотерапии заболеваний опорно-двигательной системы.

Заболевания скелетно-мышечной системы часто диагностируются как у пожилых, так и у молодых людей. Статистика ВОЗ свидетельствует: различными болезнями опорно-двигательного аппарата страдает 80% населения.

Е.Л.Насонов, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой», главный внештатный специалист-ревматолог МЗ РФ: «Наиболее часто среди заболеваний опорно-двигательной системы встречаются патологии суставов конечностей и позвоночника. Доля лиц с такого рода нарушениями особенно велика среди людей пожилого возраста. Основным проявлением ревматических заболеваний (РЗ) и проблемой для большинства пациентов, наблюдающихся у ревматолога, является боль».

Ревматические боли бывают умеренно выраженными или стойкими. Нередко отмечаются самопроизвольные колебания интенсивности боли, которые сопровождаются соответствующими изменениями сна, настроения и качества жизни.

«Общие принципы лечения боли предусматривают определение и устранение источника или причины, вызвавшей боль, определение степени вовлечения различных отделов нервной системы в формирование болевого ощущения и снятие или подавление самой боли», — говорит М.Л.Кукушкин, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии.

Сочетанное действие различных механизмов, обеспечивающих сохранение болевых ощущений, обуславливает их значительную резистентность к фармакотерапии, поэтому необходимо использование комплексного подхода при выборе лечения для достижения основной цели — ремиссии или низкой активности заболевания.

В лечении ревматических заболеваний НПВП придает первостепенное значение. Они предотвращают развитие или снижают интенсивность воспаления, что объясняет прямое анальгезирующее действие.

Н.А.Шостак, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А.И.Нестерова РНИМУ им. Н.И.Пирогова, заслуженный врач Российской Федерации: «Частота употребления НПВП увеличивается с возрастом, и от 10% до 40% людей старше 65 лет ежедневно получают эти лекарства. Этот класс медикаментов активно воздействует на основные проявления воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, а именно на боль и воспаление. 75% врачей применяют нестероидный противовоспалительный препарат, который относится к производным эноловой кислоты».

Форум «Здоровье нации — основа процветания России»

С 28 по 30 апреля с.г. в Москве состоится X юбилейный Всероссийский форум «Здоровье нации — основа процветания России». За годы работы Форум стал крупнейшим межведомственным мероприятием, посвященным вопросам охраны здоровья и формирования здорового образа жизни среди населения.

В 2016 году главная тема Форума — «Общественное здоровье и формирование здоровьесберегающей среды». Программа Форума включает в себя тематические конференции и круглые столы, междисциплинарные дискуссии, кураторские экспозиции «Общественное

здоровье и здоровьесберегающая среда», презентации успешных проектов, выставку технологий, продуктов и услуг. Участники Форума представят и познакомятся с лучшими практиками по реализации проектов в рамках государственных, ведомственных и общественных программ, оказывающих влияние на здоровье граждан в различных сферах жизнедеятельности, таких как: дом и быт, работа и учеба, городская и сельская среда, физическая культура, спорт, туризм, здоровое питание, трезвость, антитабак и равные возможности.

«Одна из основных особенностей нашей выставки заключается в том, что она не является узкоспециализированной отраслевой выставкой. Мы хотим, по возможности, показать всю инфраструктуру здоровья: от уникальных медицинских приборов до бытовых систем водоочистки, от федеральных медицинских центров до фермерских хозяйств, от комплексных информационных систем до городских детских площадок, от региональных программ оздоровления до общественных инициатив и авторских проектов и т.д. Пространство, в котором живет и работает человек, может и должно быть «дружественным» здоровью... Наша общая задача сделать его таким. В рамках выставки мы пытаемся реализовать эту идею», — рассказывает председатель Форума академик Л.Бокерия.

«Другая особенность выставки заключается в ее социальной направленности. Во всем мире сейчас прилагается много усилий для решения проблемы неравенства в отношении здоровья. Все люди должны иметь равные возможности доступа к инфраструктуре, позволяющей поддерживать здоровье, выбирать и вести здоровый образ жизни. В нашем варианте мы хотим, чтобы наш идеальный «город здоровья» был доступен всем. Для нас принципиально важно, чтобы на выставке был представлен максимально возможный спектр товаров и услуг для здорового образа жизни», — добавляет Л.Бокерия.

В этом году на выставке Форума будут созданы интерактивные зоны, в которых состоятся различные «активности», нацеленные на привлечение к ним посетителей. Направления этих зон говорят сами за себя: физическая активность, правильное питание, борьба с вредными привычками, равные права — равные возможности, организация досуга, туризм, отдых, красота и здоровье.

Среди новинок выставки Форума, которые ожидают посетителей в этом году, — кардиомонитор «CardioQVARK» — чехол на смартфон, позволяющий самостоятельно вести учет ЭКГ, контролировать баланс вегетативной нервной системы, анализировать уровень стресса в любое время и в любом месте. Также будет представлена уникальная отечественная разработка — ортопедическая стелька «FizioStep» от Научно-исследовательского центра спортивной науки Южно-Уральского государственного университета для своевременной коррекции и профилактики различных форм плоскостопия, связанных с занятиями спортом. Здесь же любой желающий сможет проверить качество лекарств в экспресс-лаборатории по выявлению недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств на базе лабораторных комплексов ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора. ФГУП «ЦИТО» представит ортезы, произведенные с применением материалов аэрокосмического назначения, для страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата при различных патологиях — последствий инсультов и спинальных травм, ДЦП, сколиозов и других. Еще одна новинка — носимый аппарат вспомогательного кровообращения «Спутник», предназначенный для замены транспортной функции левого желудочка у больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности и применяемый в кардиохирургических отделениях любых клиник и больниц. В свою очередь, Тифлоцентр «Вертикаль» представит специальное оборудование для адаптации, а именно: тактильные мнемосхемы, тактильную плитку, индукционные системы и пандусы, тактильно-сенсорные терминалы — все то, что необходимо для реализации программы «Доступная среда».

Министерством здравоохранения РФ и Лигой здоровья нации достигнута договоренность о совместном проведении очередного заседания Правительственной Комиссии по вопросам охраны здоровья граждан РФ и X юбилейного Всероссийского форума «Здоровье нации — основа процветания России». Заседание пройдет под руководством Председателя Правительства Российской Федерации Д. А. Медведева.

Организатором Форума является Общероссийская общественная организация «Лига здоровья нации». Соорганизаторами Форума выступают: Министерство здравоохранения РФ, Министерство труда и социальной защиты РФ, Министерство культуры РФ, Министерство образования и науки РФ, Министерство спорта РФ, Министерство сельского хозяйства РФ, Министерство промышленности и торговли РФ, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Эксперты объединяются в сети для борьбы с табакокурением

Состоялся Международный интернет-конгресс специалистов по внутренним болезням. Одной из тем, вызвавших высокий интерес со стороны слушателей, стала терапия табачной зависимости, в том числе у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Проблема табакокурения очень актуальна для России — по данным статистики, в России курит более 39% населения, а около 20% всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связаны с курением. Необходимо подчеркнуть, что у курящих пациентов с ССЗ из группы высокого риска, то есть пациентов, принимающих статины, вероятность возникновения повторного ССЗ на 61% выше, чем у некурящих.

О. А. Суховская, д.б.н., член Координационного совета по борьбе против табака Министерства здравоохранения РФ, в своей лекции «Лечение табачной зависимости у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» отметила важность оказания помощи пациентам в отказе от табакокурения. Так, эксперт отметила, что в последние годы курящим людям были предложены различные варианты поддержки в отказе от табака — это центры здоровья, сайт Здоровой России МЗ РФ, а также информация, размещенная в книгах, брошюрах и Интернете.

«Консультативные центры успешно функционируют во всех развитых и развивающихся странах мира — открывшись впервые в Австралии в 1988 году, сейчас они работают в 54 странах мира, в том числе и в России с ноября 2011 года. За 5 лет работы более 90 000 человек из всех регионов РФ получили поддержку», — отметила О. А. Суховская.

В современном обществе существует убеждение, что отказ от курения должен проходить самостоятельно, за счет силы воли. Но, по данным различных исследований, отказ от курения с помощью силы воли является эффективным только в 2–7% случаев (отказ от табака в течение года), ведь табачная зависимость не ограничивается социальной и психологической составляющими, она включает в себя и физический компонент. Для оценки состояния курильщика чаще всего врачи используют тест Фагерстрёма, по результатам которого определяют степень никотиновой зависимости. Как правило, медикаментозное лечение назначают пациентам с высокой степенью никотиновой зависимости.

Так, лечение табакокурения показано: курящим с высокой степенью никотиновой зависимости (НЗ) и/или выраженным синдромом отмены, больным с соматическими заболеваниями, у которых на фоне самостоятельного отказа от курения (стресса) может ухудшиться состояние здоровья, курящим, не желающим испытывать дискомфорт при отказе от курения, а также курящим с психическими заболеваниями/расстройствами, зависимостями. Необходимо подчеркнуть важность отказа от курения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Так, например, риск повторных сосудистых катастроф через 3 года после отказа от курения сопоставим с таковым у некурящих. А риск фатального инфаркта миокарда снижается на 50% через 3–5 лет.

На сегодняшний день в России зарегистрированы никотин-заместительные средства, парциальные агонисты никотиновых рецепторов и симптоматические средства. Согласно проведенным исследованиям, ведущими причинами отказа от табака является ухудшение здоровья или желание пациента сохранить его. Важно, чтобы отказ от курения проходил под контролем врача, который может дать короткий совет отказаться от курения, провести индивидуальное консультирование, что увеличит шансы на успех, или же предоставить телефон консультативной линии.

В конце сессии по табакокурению к обсуждению присоединилась О. М. Драпкина, д.м.н., профессор, зам. директора ГНИЦ профилактической медицины МЗСР РФ. Спикеры ответили на вопросы подключившихся к онлайн-трансляции. Эксперты рассказали про проект «Больница, свободная от табака», который был реализован в г. Тула в 2015 году, по итогам которого более половины врачей бросили курить. Эксперты отметили важность продолжения проекта, реализации данной программы среди врачей, ведь курящий врач не может быть примером для пациента. Спикеры также сошлись во мнении, что отказ от курения в любом возрасте и при любом стаже снижает нагрузку на функцию дыхания и продлевает жизнь.

Цифровые технологии в медицине

«Применение цифровых технологий в медицине становится все более актуальным. Мы гордимся сотрудничеством с Фондом развития интернет-инициатив и готовы поддержать перспективные российские стартапы, которые могут принести пользу пациентам по всему миру», — отметил Н. Хессманн, глава Bayer в России и СНГ.

Из 150 медицинских IT-стартапов, подавших заявки в акселератор Фонда развития интернет-инициатив (ФРИИ), отобрано три самых перспективных для совместной акселерации в московском коворкинге компании. Среди выбранных проектов — «TherMOM», производитель решения для мониторинга состояния детей, проект «Qarsula», позволяющий пациенту хранить всю информацию о своем здоровье и оперативно связываться с врачом, и сервис для мониторинга приема лекарственных средств «Forgetmenot». Стартапы будут развивать свои проекты, а также готовиться к отбору в глобальный «Grants4Apps» акселератор компании в Берлине, победители которого смогут получить от компании до 50 000 евро.

Все проекты, отобранные для акселерации, предоставляют сервисы и решения в области телемедицины и digital health.

«Последние десятилетия формат медицинских услуг принципиально меняется: благодаря IT-индустрии в медицине появляются новые приложения, технологии, сервисы и устройства. Поддерживая развитие медицинских стартапов, мы делаем высокотехнологичную медицинскую помощь более доступной для всех россиян. С распространением в России телемедицины граждане получают новый простой, недорогой и доступный инструмент заботы о своем здоровье. ФРИИ активно способствует развитию этого сектора: от совместной акселерации стартапов со стратегиями до адаптации российских законов к новейшим технологическим разработкам в отрасли», — прокомментировал К. Варламов, директор ФРИИ.

Эксперты компании помогут стартапам с актуализацией проектов в соответствии с потребностями современного здравоохранения и определением фокуса дальнейшего профессионального развития, а ФРИИ — с гипотезами по точкам роста, проверкой бизнес-модели, рекомендациями по выходу на новых клиентов для роста продаж. После обучения в Москве проекты будут отбираться в глобальный «Grants4 Apps» акселератор компании в штаб-квартире фармацевтического подразделения компании в Берлине, где — в случае отбора по результатам конкурса — поборются за финансовую поддержку в размере до 50 000 евро.

Нестероидные противовоспалительные препараты как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение

Н. Г. Астафьева¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук

Д. Ю. Кобзев, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова, кандидат медицинских наук

И. Э. Михайлова

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

Резюме. Рост распространенности астмы, особенно ее тяжелых форм, во всех регионах мира вызывает серьезную озабоченность. К числу тяжелых форм бронхиальной астмы относится астма у пациентов, чувствительных к нестероидным противовоспалительным препаратам. Необходимо правильное ведение пациентов, что означает всесторонний целостный подход к лечению и реабилитации, основанный на понимании механизмов и естественного течения болезни.

Ключевые слова: астма, нестероидные противовоспалительные средства, респираторные болезни, обостряющиеся после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НОРБ), лекарственная аллергия, лекарственная гиперчувствительность.

Abstract. The increase of asthma prevalence, especially its severe forms, in all regions of the world is a serious concern. Among severe forms of asthma, there is asthma in patients sensitive to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proper management of patients is necessary, which means a comprehensive integrated approach to treatment and rehabilitation based on understanding of the mechanisms and the natural course of the disease.

Keywords: asthma, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, respiratory diseases exacerbated after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NERD), drug allergy, drug hypersensitivity.

Часть 1

Аспирин (ацетилсалициловая кислота — АСК) более 100 лет присутствует на фармацевтическом рынке и успешно применяется в таких разнообразных областях, как устранение боли, в том числе при мигрени; лечение ревматизма, симптомов простуды, например лихорадки и боли в конечностях, а также в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, инсульт и тромбоз. Препарат рассматривается в качестве средства для профилактики рака, лечения преэклампсии, применяется при сахарном диабете 2-го типа, болезни Альцгеймера, герпесе и др. Научный интерес к препарату не иссякает не только в силу широты его использования (ежегодно

потребляется более 80 млрд таблеток Аспирина) [1, 2], но и из-за возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР), особенно часто развивающихся при самолечении. Именно в ситуации самолечения риск возникновения НЛР наиболее высок, поскольку человеку без медицинского образования в силу недостаточной его компетентности в сложных вопросах фармакокинетики и фармакодинамики трудно оценить пользу/риск при применении препарата.

Аспирин, первое синтетическое соединение с жаропонижающим, обезболивающим и противовоспалительным действием, был синтезирован в 1893 г., в последующем были разработаны и появились на рынке десятки соединений с аналогичной активностью — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, NSAID — nonsteroidal anti-inflammatory drugs), которые инду-

цируют целый ряд НЛР, связанных с их фармакологическими свойствами. У восприимчивых лиц НПВП могут вызывать реакции гиперчувствительности немедленного и отсроченного во времени типа, с поражением различных органов (кожа, дыхательные пути или др.), различной степени тяжести (от легкой одышки, насморка, экзантемы или крапивницы до тяжелой астмы, анафилаксии, в том числе с фатальным исходом). Реакции гиперчувствительности аллергической и неаллергической природы на АСК и НПВП составляют лишь часть НЛР этой группы препаратов, но из-за большого разнообразия реакций, широкого спектра клинических симптомов, различных механизмов развития создают диагностические и терапевтические проблемы при ведении таких пациентов. Таким образом, существует необходимость в унифицированном подходе к терминологии и определениям реакций

¹ Контактная информация:
astang@mail.ru

гиперчувствительности, их классификации, а также алгоритмам диагностики и лечения, основанным на современных принципах доказательной медицины.

Основные определения

В соответствии с предложениями Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Всемирной аллергологической организации (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI/World Allergy Organization, WAO) по номенклатуре реакций гиперчувствительности все они подразделяются на две основные группы — аллергические (иммунологически опосредованные) и неаллергические, в развитии которых иммунологические механизмы не участвуют [3]. В целях формирования единого языка профессионального общения рекомендуется отказ от терминов, ранее использовавшихся для обозначения неаллергических, неиммунологических реакций, таких как непереносимость (intolerance), псевдоаллергия (pseudoallergy), идиосинкразия (idiosyncrasy). Вносятся уточнения в определения гиперчувствительности к Аспирину и НПВП. Ранее широко использовался термин «Аспирин-индуцированные реакции», поскольку Аспирин в течение многих десятилетий был сначала единственным, а впоследствии наиболее часто используемым лекарственным средством. Однако в последующем было показано, что сходные с АСК по противовоспалительным механизмам другие НПВП ингибируют циклооксигеназы — ферменты, которые ответственны за генерацию простагландинов и тромбоксанов, и приводят к аналогичным клиническим проявлениям. Широкая распространенность реакций не только на Аспирин, но и другие НПВП обусловила потерю актуальности тех определений, в которых Аспирин фигурирует как монокомпонентный фактор: Аспирин-индуцированная астма, Аспирин-индуцированная крапивница, Аспирин-провоцируемое респираторное заболевание, и было предложено заменить «Аспирин» в перечисленных определениях на «НПВП» [4].

Неиммунологически опосредованная гиперчувствительность к АСК и НПВП, обусловленная нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты, часто проявляется такими симптомами, как бронхиальная обструкция, одышка, заложенность носа, ринорея. Указанная клиническая картина соответствует так называемой Аспириновой астме. Характерная триада симптомов (астма/риносинусит/носо-

вые полипы) ранее обозначалась как синдром Видаля, синдром Сэмтера. Французский терапевт F. Widal с соавт. [5], а позднее американский врач немецкого происхождения M. Samter [6] подробно описали симптомокомплекс, сформулировали концепцию Аспириновой гиперчувствительности и назвали его «Аспириновая триада». Другими синонимами стали «астматическая триада»; Аспирин-индуцированная астма; синдром чувствительных к Аспирину риносинусит/астмы; астма с непереносимостью Аспирина; Аспирин-индуцированная астма и ринит (Aspirin-induced asthma and rhinitis, AIAR) [7, 8]. Поскольку перечисленные выше термины включают преимущественно только один компонент расстройства — астму, что не отражает сути процесса, то в последние годы широко используется термин aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD), который акцентирует внимание на хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей как основных расстройствах и реакции на АСК и НПВП в качестве фактора, обостряющего их течение [9, 10]. AERD в дословном переводе означает «обостряемое Аспирином респираторное заболевание» (как вариант — «усугубляющееся Аспирином респираторное заболевание»). Однако в русскоязычных публикациях этот термин переводится по-разному, например, Аспирин-индуцированное респираторное заболевание» (с применением переводчика «AERD — обострение респираторного заболевания, вызванное приемом Аспирина») [11]; Аспирин-зависимые заболевания [12]; используется смешанный англо-русский термин — «AERD-синдром» [13].

Целевая группа EAACI/WAO рекомендует в настоящее время использовать термин NERD (Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease), что в дословном переводе звучит как «НПВП-обостряемое респираторное заболевание», или более соответствующий русский эквивалент «усугубляющееся нестероидными противовоспалительными препаратами респираторное заболевание» [14].

В контексте данной статьи для обозначения обостряющихся от приема Аспирина и НПВП респираторных болезней мы будем использовать русскоязычную аббревиатуру Н/АОРБ (НПВП и Аспирином обостряемая респираторная болезнь) как наиболее близкую к оригинальным англоязычным вариантам AERD и NERD.

Среди других клинических синдромов, обусловленных повышенной чувствитель-

ностью к НПВП, кроме астмы и сопутствующих респираторных проявлений, наблюдается НПВП-индуцированные кожные синдромы (NSAIDs-exacerbated cutaneous disease — NECD): крапивница/ангиоотеки, связанные с имеющейся хронической крапивницей; НПВП-индуцированные крапивница/ангиоотеки, не связанные с имеющейся хронической крапивницей, а также различные другие замедленные (т.е. появляющиеся более чем через день после приема НПВП) проявления реакций на НПВП, такие как буллезные или макулопапулезные высыпания, контактный дерматит, фотоконтактный дерматит, пневмонит и асептический менингит [15].

В настоящей публикации кожные реакции гиперчувствительности к НПВП рассматриваться не будут, хотя следует отметить, что примерно у 10% пациентов с AERD как реакция на НПВП может развиваться крапивница и/или ангиоотек.

Чтобы более корректно ориентироваться в терминологическом многообразии реакций гиперчувствительности к Аспирину и НПВП, важно четко представлять, что Аспирин/НПВП лишь усугубляют, ухудшают, обостряют астму, но не являются ее первопричиной. В соответствии с этим, исключение контакта с НПВП не приводит к разрешению астмы или хронического риносинусита. Астма в группе пациентов с AERD — более тяжелая, персистирующая, плохо обратимая. Еще один терминологический нюанс касается количественной оценки главных симптомов при Н/АОРБ (N/AERD) — некоторые авторы предпочитают расценивать синдром не как триаду, а как тетраду взаимосвязанных процессов: астма, хронический риносинусит, полипы носа и гиперчувствительность к Аспирину/НПВП [16]. При этом синдроме каждый компонент болезни оказывает разрушительное воздействие на здоровье и качество жизни пациента.

Эпидемиологические данные

Данные из Центров по контролю и профилактике заболеваний показывают, что 8,2% населения США страдает астмой и у взрослых пациентов с бронхиальной астмой до 9% имеют AERD. Около 13% населения страдает от хронических риносинуситов, из них 15% пациентов с хроническими риносинуситами и полипозом носа имеют AERD [17].

По данным метаанализа 2014 г. распространенность AERD среди аст-

матических пациентов достигает 7%. Экстраполируя эти данные на общее число больных с астмой — 300 млн человек, можно говорить о том, что от Н/АОРБ страдают около миллиона человек. Среди пациентов с фенотипом тяжелой астмы таких больных еще больше — 14%. Среди пациентов с полипозом носа или хроническим риносинуситом АЕРД регистрируется у 10% и 9% соответственно [18]. В проспективном исследовании 80 взрослых пациентов, направленных в клиники аллергии и иммунологии с хроническими риносинуситами или назальными полипами, 36% сообщили о непереносимости НПВП, а у 49% были получены положительные провокационные тесты [19].

Ранние работы по изучению распространенности усугубляющейся Аспирином астмы показали, что среди стероид-зависимых больных бронхиальной астмой частота встречаемости Аспирин-чувствительной астмы составляет 19% и выше [20]. В специально отобранных группах больных бронхиальной астмой с назальными полипами и синуситами распространенность Аспирин-чувствительного патогенетического варианта достигала 20–30%. Среди других групп астматических пациентов (со среднетяжелой и тяжелой астмой) распространенность обостряющейся от Аспирина астмы достигает 5–10% [21].

Н/АОРБ, как правило, встречаются у взрослых не ранее чем в третьей декаде жизни, однако дети не являются исключением и есть описания развития синдрома у подростков [22].

Механизмы развития

Механизмы развития Н/АОРБ продолжают активно изучаться. Первоначально Аспирин-индуцированная астма рассматривалась как «аллергия к Аспирину», и в первых публикациях отмечалось развитие феномена толерантности к повторным приемам Аспирина, позже получившего название Аспириновой десенситизации. В последующем было установлено, что в основе развития этого симптомокомплекса лежат иммунологические неаллергические механизмы, а ключевым звеном в развитии Аспириновой астмы является образование цистеиновых лейкотриенов и процесс ремоделирования в дыхательных путях [23, 24].

Известно, что пациенты с Н/АОРБ могут реагировать на структурно различные соединения, которые способны ингибировать циклооксигеназу.

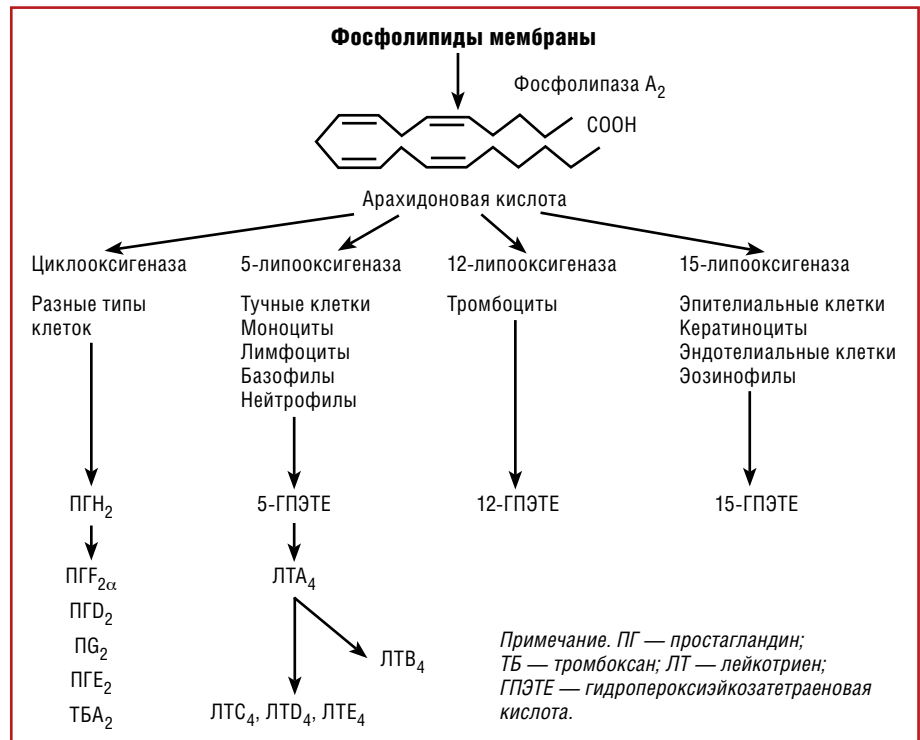


Рис. 1. Схема метаболизма арахидоновой кислоты

Циклооксигеназа (ЦОГ) является ферментом, расщепляющим арахидоновую кислоту клеточной мембраны до простагландинов (ПГ) и тромбоксанов. Для расщепления арахидоновой кислоты существует альтернативный путь метаболизма с участием фермента 5-липооксигеназы. Продуктами 5-липооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты являются цистениловые лейкотриены, такие как LTC₄, LTD₄, LTE₄. Они являются мощными провоспалительными медиаторами и могут вызывать бронхоконстрикцию, усиливать секрецию слизи, способствовать отеку слизистой в дыхательных путях, вызывать миграцию эозинофилов в воздушные пути. Другие продукты липооксигеназного превращения арахидоновой кислоты известны как потенциальные хемотаксические агенты и секретолитики (рис. 1).

Развитие «циклооксигеназной гипотезы» связано с уточнением функции циклооксигеназы и их гетерогенности. Синтез циклооксигеназных изоферментов кодируется различными генами, они отличаются между собой по молекулярной структуре и обладают различной, хотя и частично перекрещивающейся биологической активностью. ЦОГ-1 это конституциональная, или физиологическая, форма, контролирующая образование гомеостатических ПГ, обладающих цитопротекторным эффектом в отношении слизистой оболочки желудка и регу-

лирующих почечный кровоток, а также тромбоксана A₂, влияющего на агрегацию тромбоцитов. ЦОГ-1 ингибируется неселективными НПВП. ЦОГ-2 — патологическая, или индуцированная, образующаяся только в очагах воспаления, ответственная за синтез провоспалительных ПГ, ингибируется селективными НПВП. ЦОГ-3 локализуется преимущественно в клетках коры головного мозга, в отличие от первых двух изоформ не принимает участие в воспалении, блокируется парацетамолом, метамизолом и фенацетином.

Нарушение активности ЦОГ при ингибировании сопровождается дисбалансом в продукции ПГ разными типами клеток. Для развития бронхоспазма важную роль может играть гиперпродукция бронхоконстрикторного ПГD₂ тучными клетками. У пациентов с Н/АОРБ исходный его уровень повышен, однако ингибирование ЦОГ не сопровождается уменьшением его продукции, более того, после Аспириновой провокации его уровень возрастает [25]. При этом, в отличие от тучных клеток, продолжающих продуцировать ПГD₂ из-за низкой чувствительности к ингибированию ЦОГ, у больных Н/АОРБ резко снижается образование бронхорасширяющего ПГЕ. Его отсутствие или низкое содержание могут сопровождаться не только бронхоконстрикцией, но и активировать воспаление, усиливая локальную

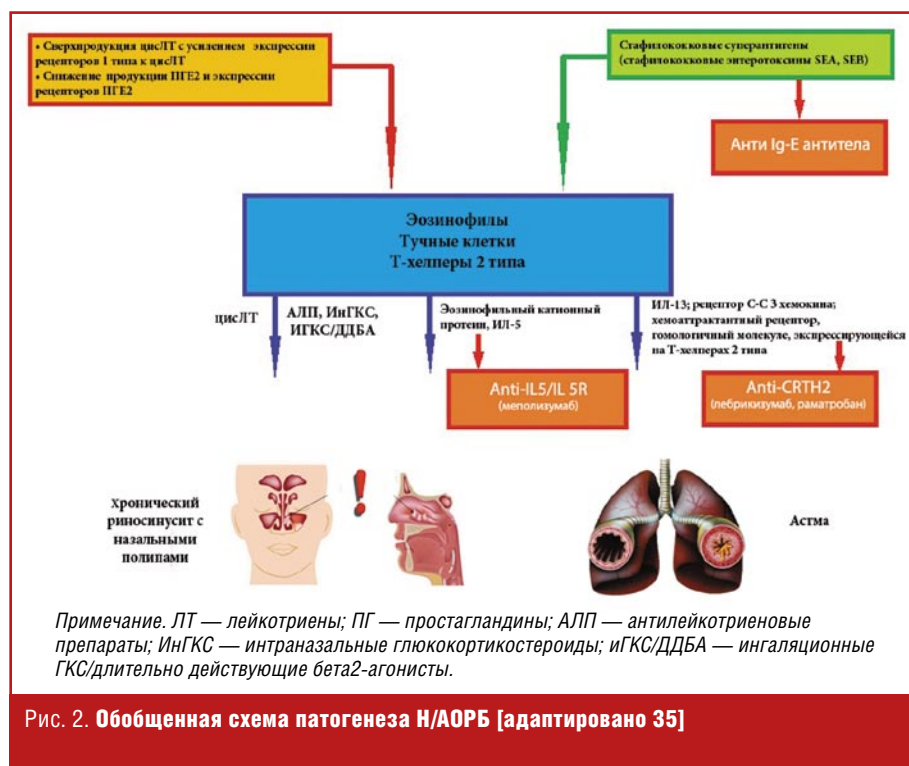


Рис. 2. Обобщенная схема патогенеза Н/АОРБ [адаптировано 35]

и системную продукцию лейкотриенов [15].

Накапливаются данные о том, что определенную роль в этом процессе могут играть тромбоциты, генерируя ферменты, необходимые для производства лейкотриенов лейкоцитами [26–29].

Важными индукторами воспалительной и бронхоконстрикторной реакции у пациентов с Н/АОРБ могут быть такие метаболиты арахидоновой кислоты, как липоксины, которые оказывают противовоспалительный эффект, антагонистичны по отношению к лейкотриенам. При Н/АОРБ отмечается сниженное их образование, что тоже вносит определенный вклад в формирование синдрома.

В дополнение к циклооксигеназному механизму продолжают изучаться вирусная, бактериальная, клеточная, тромбоцитарная теории патогенеза, нарушение обмена мелатонина [30].

Продemonстрирована роль стафилококковых суперантигенов в активации эозинофилов, поликлональной Т- и В-клеточной активации, индукции Th2-цитокинов и гиперпродукции поликлонального IgE [31].

С Н/АОРБ связывают изменение как в крови, так и в слизистых дыхательных путей активности эозинофилов, целого ряда других биологических маркеров, например, Th2-цитокина — периостина периферической крови. При Н/АОРБ уровни сывороточного периостина (periostin, POSTN, PN, или остеобласт-специфический фактор

OSF-2, — особый белок, который участвует во многих аспектах воспаления, в том числе рекрутировании эозинофилов, ремоделировании дыхательных путей, развитии Th2-ответа, повышенной экспрессии медиаторов воспаления) были значительно выше у пациентов с АЕРД по сравнению с астматическими пациентами с нормальной переносимостью Аспирина; у больных с тяжелой астмой по сравнению с нетяжелой, а также у пациентов с эозинофильной астмой по сравнению с неэозинофильной ($p = 0,005$, $p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно) [32].

Обсуждается роль ИЛ-25, цитокина из семейства ИЛ-17, в патогенезе хронического риносинусита и назальных полипов, обнаружена его повышенная секреция из синоназального эпителия и тучных клеток у азиатских пациентов. На мышиных моделях продемонстрирована возможность лечебного эффекта терапии анти-ИЛ-25 [33].

В небольшом исследовании случай-контроль (6 пациентов с Аспирин-чувствительной астмой, 6 пациентов с астмой и нормальной переносимостью Аспирина и контрольные пациенты без астмы) после провокации Аспирином с помощью методов протеомики были выявлены различия в белках комплемента, аполипопротеинах и др. В частности, у больных с АЕРД по сравнению с пациентами с нормальной переносимостью Аспирина отмечено более значимое повышение от базального уровня C3 α и C4 α при про-

вокации. Степень повышения белков комплемента коррелировала с изменением объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) во время провокации [34].

Обобщенная схема патогенетических механизмов представлена на рис. 2 [адаптировано 35].

Фенотипы и субфенотипы Н/АОРБ. Клинические характеристики

Астма как основной компонент респираторного заболевания, обостряющегося после приема Аспирина и других НПВП (АЕРД, NERD), признается в качестве отдельного фенотипа астмы. Она, как правило, имеет тяжелое течение, сопровождается вовлечением в процесс верхних дыхательных путей в виде хронического гиперпластического эозинофильного синусита с полипами носа, эозинофилией крови и повышенной концентрацией в моче лейкотриена Е₄ (LTE₄) [36, 37]. Клинические симптомы, как правило, не связаны с воздействием аллергена, хотя примерно у одной трети пациентов могут обнаруживаться специфические IgE к неинфекционным аллергенам [38].

Более глубокий анализ течения заболевания у отдельных пациентов демонстрирует гетерогенность пула пациентов с Н/АОРБ. Используя анализ латентных классов (факторный анализ для категориальных переменных для нахождения скрытых конструкций внутри множества переменных) у 201 пациента с АЕРД (из них 134 женщины) были выделены отличающиеся субфенотипы среди лиц с Аспирин-обостряемым респираторным заболеванием. Анализу были подвергнуты клинические переменные, собранные из вопросников, оценка стандартной спирометрии, признаки атопии, эозинофилия крови и концентрация в моче LTE₄. Авторами выделено четыре класса (субфенотипа) в пределах фенотипа АЕРД:

- класс 1 (18,9% больных) — астма с среднетяжелым течением, интенсивные симптомы со стороны верхних дыхательных путей, высокая эозинофилия крови;
- класс 2 (34,8% больных) — астма с легким течением, относительно хорошо контролируемая, с низким уровнем использования медико-санитарной помощи;
- класс 3 (41,3% больных) — астма с тяжелым течением, плохо контролируемая, с тяжелыми обострениями и обструкцией дыхательных путей;

- класс 4 (5,0% пациентов) — плохо контролируемая астма с частыми и тяжелыми обострениями у женщин.

Роль атопии не была значимой для отнесения к данным субфенотипам. Больные с особенно интенсивным симптомами со стороны верхних дыхательных путей имели самые высокие уровни эозинофилии крови и самые высокие концентрации ЛТЕ₄ в моче [39]. Дополнительная стратификация пациентов может быть важной для подбора индивидуальной терапии и персонализированного лечения [40].

Результаты крупного европейского опроса, проведенного у пациентов с подтвержденным диагнозом Аспирин-индуцированной астмы (включая провокационные пробы), показали, что заболевание начинается с ринита, нередко связанного с респираторной инфекцией, появляется ринорея, назальная обструкция, чихание, редко — боль в околоносовых пазухах, средний возраст начала заболевания — 30 лет. Многолетний, резистентный к терапии ринит приводит к потере обоняния у 55%. В среднем через 2 года после появления ринита появляются симптомы астмы, а затем примерно через 4 года — непереносимости НПВП. В целом наблюдается примерно следующая возрастная последовательность развития симптомов: ринит — 30 лет, астма — 32 года, назальные полипы — 35 лет, реакции непереносимости АСК/НПВП — 35 лет [41].

Симптомы вовлечения в процесс верхних дыхательных путей: ринит — отмечен у 82%, полипы — у 60%, частота полипэктомии 2,6 на 1 пациента. При компьютерной томографии верифицируется утолщение слизистой, как правило, во всех околоносовых пазухах, а также полипы, которые выглядят как закругленные выступы слизистой оболочки в носу или пазухах.

Астма развивается с большей частотой у лиц женского пола (соотношение 2:1). По своему течению относится к фенотипу тяжелой астмы, характеризуется высокой частотой инвалидизации и возможностью развития внезапной смерти, отличается более частой госпитализацией больных в реанимационные отделения. У больных с Н/АОРБ частота тяжелых форм астмы (4-я ступень по классификации GINA) выше (33,3%) по сравнению с больными астмой и полипами без симптомов непереносимости НПВП (15,8%) и больными только с астмой без полипов (1,9%). Получают системные глюкокортикостероиды *per os* 50%.

Симптомы непереносимости АСК/НПВП имеют следующие осо-



Рис. 3. Основные клинические проявления синдрома Н/АОРБ [адаптировано 47]

бенности: появляются спустя 30 мин — 2 часа после приема препарата (дозы могут варьировать от 10 мг и более, типичен эффект кумулятивной дозы). Интенсивность реакции на АСК/НПВП коррелирует с антициклооксигеназной активностью препаратов, их дозой, способом применения. Непереносимость более выражена при ингаляционном, внутримышечном или внутривенном введении лекарства. Первые симптомы после приема — заложенность носа и водянистая ринорея с последующим укорочением дыхания и быстро прогрессирующей бронхиальной обструкцией. Респираторные симптомы, как правило, сопровождаются другими проявлениями, в том числе конъюнктивитом, крапивницей, ангиоотеком или гастроинтестинальными симптомами [42–45].

Следует отметить, что жалобы, связанные с назальными полипами и хроническим течением риносинусита, для пациента могут быть более значимы, поскольку они повседневно беспокоят больного, в то время как на быстро развивающемся и проходящем бронхоспазме внимание фиксируется меньше [46].

Таким образом, пациенты с Н/АОРБ представляют гетерогенную группу, отличаются по тяжести течения астмы и полипозного риносинусита, разным ответом на провокацию НПВП и базисное лечение. На рис. 3 схематично отражены основные клинические проявления Н/АОРБ [адаптировано 47].

Диагностика

Диагноз Н/АОРБ обычно устанавливается с учетом распространенности непереносимости ингибиторов циклооксигеназы в различных группах на основании анализа клинических проявлений болезни и анамнестических данных

о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов.

Клинический диагноз астмы и хронического риносинусита при Н/АОРБ включает в себя стандартный алгоритм диагностики, изложенный в современных клинических руководствах [48–52].

Несмотря на то, что у значительной части пациентов с Н/АОРБ может выявляться атопическая сенсibilизация с высоким уровнем специфического IgE к ингаляционным аллергенам [53], особенно круглогодично действующим (клещи домашней пыли) [38], для подтверждения диагноза Н/АОРБ кожный тест не используется, поскольку уровни IgE в сыворотке крови вариабельны и не коррелирует с тяжестью симптомов Н/АОРБ [54]. Периферическая эозинофилия крови выявляется примерно у 50 процентов пациентов с AERD и коррелирует с тяжестью полипозного риносинусита, однако имеет вспомогательное значение для диагностики Н/АОРБ [55].

Золотым стандартом диагностики непереносимости Аспирина при AERD является провокационный дозируемый тест с Аспирином. Данное исследование является сложной диагностической процедурой, и его проводят только специально подготовленные врачи в стационарах аллергологических или пульмонологических центров. Помимо обученного персонала, готового оказать экстренную помощь при развивающейся бронхиальной обструкции, необходимо соответствующее оснащение [4].

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Лечение пищевой аллергии: современные подходы

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

Резюме. Новейшие клинические и экспериментальные исследования в области аллергологии и клинической иммунологии существенно расширили знания по пищевой аллергии и обогатили ученых совершенно новыми сведениями, что привело к необходимости в изменениях тактики ее диагностики и медикаментозной терапии.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дети, взрослые, лечение, профилактика.

Abstract. The latest clinical and experimental studies in the field of allergology and clinical immunology have significantly expanded knowledge of food allergy and enriched scientists with completely new information, which led to the need for change of tactics of diagnosis and drug therapy.

Keywords: food allergy, children, adults, therapy, prevention.

Лечение IgE-опосредованной пищевой аллергии (ПА) включает прежде всего полное исключение пищевого аллергена. За рубежом широко внедряют профилактические меры и образовательные программы по оказанию ранней помощи больным с ПА [1–4]. Осуществление таких мер ставит своей целью повысить потенциал общего уровня информированности населения о ПА в дополнение к необходимости профилактики и лечения самих аллергических реакций.

Образовательные программы, проводимые среди подростков и взрослых пациентов, страдающих ПА (особенно в сочетании с атопическим дерматитом (АтД)), позволяют достичь существенного контроля над течением обоих заболеваний. Для этого больным выдают в письменном виде план, подробно описывающий последовательность ухода за кожей [1–4]. При тяжелых реакциях на пищу за рубежом обязательным является обучение больного правильному использованию аутоинъектора адреналина [1–5]. Особо следует подчеркнуть, что за рубежом обучение больных аллергией является одним из главных составляющих звеньев лечения и ни в коей мере не рассматривается как реклама, например, каких-либо лекарственных средств.

Кроме того, каждый пациент с ПА должен внимательно читать на этикетках продуктов полный ингредиентный

состав. Во многих странах мира (США, ЕС, Австралия, Япония и др.) законы требуют, чтобы производители указывали на упаковке продуктов 12 основных пищевых аллергенов (например, яиц, молока и др.). В ЕС обязательной является также маркировка сельдерея, горчицы, кунжута, соевых бобов, диоксида серы и сульфитов (при уровнях этих консервантов > 10 мг/кг/л). Как недавно было установлено, более 400 продуктов, на которых написано «может содержать», на самом деле содержали коровье молоко, яйцо или орехи. У некоторых высокочувствительных пациентов легко развивается реакция на пищевой аллерген через контакт со слизистой оболочкой и даже контаминацию (загрязнение) используемой посуды. Так, аллергены арахиса обнаруживаются через 110 дней после попадания арахисового масла на поверхность стола [6]. Антигены не определялись лишь после использования дезинфицирующей салфетки. Как известно, соблюдение элиминационной диеты является строго обязательной рекомендацией для каждого пациента с ПА, что влечет за собой существенные нагрузки на пациентов и их семей. Так, по данным зарубежных исследований, детям с ПА на арахис ограничивали посещение школы (10%) или школьные экскурсии (59%), советовали избегать посещения кафе (68%) и ресторанов (11%), многие были лишены возможности играть в домах друзей (14%) [6].

Путешествия за границу, а также авиаперелеты представляют другую сложность для жизни пациентов с ПА.

Опасность, с которой сталкиваются пациенты в таких ситуациях, — загрязнение следовых количеств пищи из общей посуды (оборудования), которую использовали при приготовлении пищи. Всегда остается риск случайного воздействия пищевого аллергена. При этом очень небольшое количество пищи может вызвать тяжелую аллергию. Установлено, что при непреднамеренном употреблении даже 1 мг арахиса, 1 мг яйца, 0,02 мл молока, 5 мг рыбы и 1 мг горчицы остается высокий риск развития системных аллергических реакций [6, 7].

Скрытые пищевые аллергены являются растущей проблемой для пациентов, страдающих аллергией на пищу. Случайное потребление скрытых форм аллергенов (например, в виде овальбумина, овомукоида или казеина) в качестве ингредиента в других продуктах питания может стать возможной причиной идиопатической анафилаксии [8]. В связи с этим следует детально указывать полный перечень любых пищевых аллергенов на этикетке продуктов (в соответствии с Постановлением 1169/2011 Европейского парламента и Совета от 25 октября 2011 г.).

Диагностическая элиминационная диета

Если ребенок находится на грудном вскармливании, кормящей матери рекомендуют соблюдать гипоаллергенную диету с исключением наиболее распространенных продуктов [9]. Поскольку естественное вскармливание является наиболее оптимальным, в том числе и для детей, страдающих

ПА, необходимо продумать все способы, позволяющие кормящей матери избежать случайного приема, вдыхания или контакта с провоцирующей пищей; следует всегда помнить также о возможности перекрестных реакций (например, коровьего молока с козьим или овечьим молоком). Если матери ребенка рекомендуют исключить употребление коровьего молока, ее рацион следует дополнить кальцием и витамином D.

В нескольких документах обсуждается вопрос использования смесей в группе младенцев, у которых не улучшается клиническое состояние после исключения из питания кормящей матери коровьего молока (и других подозреваемых аллергенов) [10–12]. Наибольшую пользу следует ожидать от перевода таких детей на питание аминокислотными смесями [10–13]. Младенцам, страдающим ПА к белкам коровьего молока и находящимся на исключительно грудном вскармливании, возможно, потребуются дополнить питание аминокислотной смесью или полностью заменить ею грудное молоко [12]. Назначение смеси на основе аминокислот — наиболее правильный подход, поскольку содержание β-лактоглобулина и молекулярный вес молочных пептидов в грудном молоке и в смесях высокого гидролиза почти одинаковое [10–13].

По рекомендации Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), при подозрении на ПА пациенту назначают диагностическую элиминационную диету с исключением подозреваемых продуктов питания в течение не менее 3 недель. Назначение такой диеты показано, если имеются клинически значимые симптомы и высока вероятность аллергии к белкам коровьего молока, несмотря даже на отрицательные результаты sIgE.

Элементная (без потенциальных аллергенов) или олигоантигенная диета с удалением основных аллергенов, а также подозреваемых пищевых продуктов может потребоваться, чтобы определить их роль в развитии заболевания. Те или иные продукты исключают из рациона как на основании данных аллергологического обследования, так и эмпирически. У детей с немедленной аллергической реакцией продолжительность диагностической элиминационной диеты может быть уменьшена до 3–5 дней. В легких слу-

чаях ПА элиминационная диета может быть использована как монотерапия.

При IgE-опосредованной ПА на коровье молоко детям до двух лет следует назначить смеси на основе полного гидролиза сывороточных молочных белков (Пептикейт, Нутрилон Пепти ТСЦ, Фрисопеп, Альфаре) или смеси на основе гидролиза казеина (Фрисопеп АС) сроком на 9–12 месяцев (не менее 6 месяцев) [1–4, 9–13].

Гипоаллергенные формулы, содержащие лактозу, по мнению экспертов не представляют опасность для детей с аллергией к протеинам молока [10]. Следовательно, в большинстве случаев нет необходимости в полном исключении лактозы, за исключением детей, страдающих энтеропатией с тяжелой диареей, когда имеет место вторичная непереносимость лактозы.

При аллергии на смесь с высокогидролизированными белками, детей, страдающих ПА к белкам коровьего молока, а также анафилаксией на коровье молоко, эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ) или тяжелой формой АтД, переводят на питание элементной смесью на основе аминокислот (Неокейт, Нутрилон® и Аминокислоты) [9–14].

Аминокислотная смесь Неокейт содержит 100% свободных аминокислот и не содержит глютен, белок и лактозу. Неокейт — элементное питание, которое не требует постепенного перехода на него с предыдущей формулы. Это очень важное свойство Неокейт, поскольку постепенный переход удлиняет период сенсибилизации организма ребенка и негативно сказывается на течении заболевания. Поскольку Неокейт производят на основе аминокислот, без применения протеинов, он абсолютно безопасен и может длительно использоваться в качестве заменителя коровьего молока у больных с различными заболеваниями [12]. Кроме того, аминокислотные смеси практически лишены характерного для всех высокогидролизных смесей горького привкуса, и потому дети легко переходят на такую формулу. При IgE-опосредованных реакциях не требуется постепенного перехода с предыдущей смеси на Неокейт. При ПА к белкам коровьего молока Неокейт назначают на 3–4 недели. Его используют также в качестве основной смеси для длительного вскармливания детей первого года жизни, находящихся на безмолочной элиминационной диете. Состав полностью адаптирован и рассчитан

на длительное вскармливание. В случае не-IgE-опосредованной ПА аминокислотную смесь вводят постепенно в течение 5 дней.

Таким образом, аминокислотные смеси следует назначать в качестве первой линии терапии следующих состояний:

- тяжелая ПА к белкам коровьего молока;
- анафилаксия;
- синдром Гейнера;
- ЭоЭ;
- тяжелые гастроинтестинальные проявления (ГЭРБ), сопровождающиеся задержкой роста ребенка;
- тяжелая форма АтД;
- множественная ПА;
- неэффективность диетотерапии смесями на основе высокогидролизованного белка (2–4 недели применения);
- плохая переносимость смесей на основе высокогидролизованного белка (горький вкус, отказ от приема пищи);
- диагностика ПА/аллергии к белкам коровьего молока в ситуациях, когда гипоаллергенная диета кормящей матери не приводит к улучшению состояния ребенка (табл. 1) [9–13].

При назначении аминокислотной смеси гастроинтестинальные симптомы улучшаются и исчезают значительно быстрее, чем при приеме смесей на основе высокого гидролиза белков (обычно в течение первых трех дней приема). Постепенно ослабевают и кожные симптомы при АтД. Прибавка в росте и массе у детей происходит достоверно выше при использовании аминокислотной смеси, чем смесей на основе высокогидролизных белков [12, 13].

Известно, что ~10–14% детей с IgE-опосредованной ПА к белкам коровьего молока реагируют также на сою, однако этот показатель значительно выше у детей с не-IgE-опосредованной аллергией на коровье молоко (25–60%) [9, 11, 12, 14]. Поскольку соевые смеси не предотвращают формирование сенсибилизации к аллергенам коровьего молока и содержат токсичные изофлавоны и фитаты, которые могут повлиять на усвоение питательных веществ, их не назначают детям до 6 месяцев [1–4, 12]. В то же время соевую смесь можно использовать у младенцев старше 6 месяцев, если они плохо переносят смесь на основе высокогидролизных белков (или смесь не доступна из-за стоимости) или есть сильные

Руководящие принципы по выбору гипоаллергенных формул в диагностике и лечении различных патологий [11]

Клинические случаи	DRACMA [14]	ESPGHAN [10]	USA (Boyca et al.) [4]	Australian Consensus [13]
Анафилаксия	Аминокислотные смеси		Нет рекомендаций	Аминокислотные смеси
Острая крапивница или ангиоотек	Смеси на основе глубокого гидролиза белков	Смеси на основе глубокого гидролиза белков или аминокислотные формулы	Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес
АтД/экзема	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Немедленная гастроинтестинальная реакция	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Аллергический ЭоЭ	Аминокислотные смеси	Аминокислотные смеси (при других эозинофильных гастроинтестинальных заболеваниях тоже)	Аминокислотные смеси (гипоаллергенная формула)	Аминокислотные смеси
ГЭР/ГЭРБ	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Энтеропатия, индуцированная белками коровьего молока (БКМ)	Смеси на основе глубокого гидролиза белков	Аминокислотные смеси (тяжелая энтеропатия, осложненная задержкой роста и гипопроотеинемией)	Смеси на основе глубокого гидролиза белков/аминокислотные смеси	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами	Смеси на основе глубокого гидролиза белков	Аминокислотные смеси	Смеси на основе глубокого гидролиза белков/аминокислотные смеси	Смеси на основе глубокого гидролиза белков
Гастроэнтерит и проктолит, индуцированный БКМ	Смеси на основе глубокого гидролиза белков			Гастроэнтерит: Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте Проктит: Смеси на основе глубокого гидролиза белков
Колики (в тяжелой форме)	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Гипоаллергенная формула	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Запоры/диарея	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Синдром Гейнера (хроническое легочное заболевание, индуцированное БКМ)	Аминокислотные смеси	Нет рекомендаций		
Задержка в росте	Нет рекомендаций	Аминокислотные смеси (особенно при энтероколите, осложненном гипопроотеинемией и анемией)	Нет рекомендаций	По состоянию
Дети, не отвечающие на исключение приема молока кормящей матерью	Нет рекомендаций	Аминокислотные смеси	Альтернативные смеси Смеси на основе глубокого гидролиза белков/аминокислотные смеси	Нет рекомендаций
Множественная ПА	Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков/аминокислотные смеси	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций
АтД (тяжелая форма)	Нет рекомендаций	Аминокислотные смеси (особенно если у ребенка есть отставание в росте, анемия и гипопроотеинемия)	Нет рекомендаций	

родительские предпочтения (например, они приверженцы вегетарианской диеты) [13].

Часто дети с ПА подвержены риску недостаточного питания или плохой прибавки в росте из-за ограничений в питании (иногда неоправданных). При ограничении потребления молока следует учитывать суточную потребность в кальции. При задержке в физическом развитии эксперты рекомендуют назначить консультацию диетолога.

Группа диетологов из Великобритании предлагает использовать ступенчатый подход к введению аллергенных пищевых продуктов с учетом, например, типа молока (сухая молочная сыворотка вместо молока), температуры кипения и времени обработки продукта [11]. Согласно «ступеням к молоку», поскольку большинство младенцев на 1-м этапе уже потребляло топленое молоко, содержащееся в выпечке (шаг 3), им можно начать вводить блины (шаг 4). В некоторых случаях врач-диетолог или клиницист рекомендует начать с более низкой ступени (например, ввести крошки солодового печенья на молоке, затем его четверть и половину). Каждая ступень может длиться в течение любой продолжительности времени (например, один день или одну неделю). Можно также чередовать потребление коммерческих продуктов и домашних блюд. Другой совет экспертов: если симптомы заболевания вновь рецидивируют, такой подход следует повторить 4–6 раз в месяц. Если ребенок хорошо переносит молоко до определенного объема, ему следует давать кипяченое молоко (что снижает аллергенность), постепенно увеличивая объем до толерантного количества и с меньшим временем кипячения еще 4–6 раз в месяц. Если ребенок хорошо переносит молочный шоколад, в дальнейшем употребление печенья, пирогов, блинов, запеченных молочных блюд и пиццы должно быть безопасным и их следует регулярно использовать в рационе [11].

Большинство детей с аллергией на яйцо и молоко достигает толерантности к школьному возрасту. Это касается также таких продуктов, как соя, пшеница, многих фруктов, овощей и семян, хотя они менее изучены [1–4]. Часто толерантность развивается постепенно и улучшается при потреблении кулинарно обработанной пищи. Известно, что до 70% детей с тяжелой реакцией на яйцо или молочный белок

Лечение синдрома энтероколита, вызванного пищевыми протеинами [27]

Таблица 2

В острых случаях	В хронических случаях
При легкой степени нарушений — прием жидкости внутрь	Исключение причинно-значимого пищевого продукта из рациона
При умеренной и тяжелой степени: 20 мл/кг изотонического раствора в/в	При обезвоживании — внутривенные вливания
Стероиды в/в: метилпреднизолон 1 мг/кг (максимум 60–80 мг)	Если причина — коровье молоко, назначают гидролизат казеина, аминокислотную или соевую смесь
Вазопрессоры — при тяжелой гипотензии	Бикарбонат натрия — при ацидемии
Бикарбонат натрия — при ацидемии	Метиленовый синий — при метгемоглобинемии
Метиленовый синий — при метгемоглобинемии	

могут нормально переносить обычную порцию вареного белка [1].

В последнее время доказано, что развитие толерантности пищевого продукта ускоряется при его более раннем введении в прикорм [15, 16]. В 2015 г. был принят согласительный документ по ПА на арахис, в котором сказано, что «медицинские работники должны рекомендовать введение арахиса и продуктов, его содержащих, в рацион младенцев из группы «высокого риска» на ранних этапах жизни (в возрасте 4–11 месяцев) в странах, где распространена аллергия на арахис...» [16]. Другой пример: регулярное потребление топленого молока увеличивает вероятность переносимости пастеризованного молока, что подтверждают изменения в уровнях sIgE и sIgG4 к казеину [1]. Однако есть некоторые опасения, что такой подход может увеличить риск эозинофильных энтеропатий [11].

Метеоризм, дискомфорт или боль в животе, нарушение функции кишечника — довольно распространенные симптомы, которые имеют место при таких различных клинических условиях, как функциональные кишечные расстройства, побочные реакции на пищу, глютен-зависимые заболевания [17]. Правильная диагностика таких состояний имеет важное значение для каждого пациента, поскольку она включает не только соответствующую терапевтическую стратегию — назначение конкретных лекарственных средств, но и, главным образом, определенные изменения в питании [6, 7, 17, 18]. Так, на возможную связь с потреблением различных пищевых продуктов указывают сами пациенты, страдающие синдромом раздраженного кишечника в течение длительного времени [18, 19]. Вполне вероятно, что больные с функциональными нарушениями могут иметь как аллергию, так

и пищевую гиперчувствительность [20]. Почти у всех больных с аллергией на никель наблюдаются желудочно-кишечные симптомы (вздутие, боль в животе, понос), что требует соблюдения диеты с низким содержанием никеля [21].

Фармакотерапия ПА

Лечение ПА включает в себя медицинские вмешательства с целью купирования острых реакций и стратегию, направленную на снижение риска развития реакций в дальнейшем [17]. Последняя цель достигается в основном путем определенных изменений в питании и обучения таких пациентов. В последнее время разрабатывается иммуномодулирующая терапия ПА с использованием сублингвальной и оральной форм аллерген-специфической иммунотерапии с целью индукции толерантности (в частности, при ПА на коровье молоко, арахис, яйцо) [22, 23].

Оценка риска развития тяжелых реакций имеет решающее значение в успешном лечении пациентов с ПА [22–24]. Риски наиболее высоки у больных с анафилаксией в анамнезе или страдающих тяжелой формой бронхиальной астмы [22]. Следует учитывать также воздействие кофакторов: прием нестероидных противовоспалительных средств, физическую нагрузку, инфекции, мастоцитоз [24].

Лечение острой реакции

H₁-антигистаминные препараты назначают детям и взрослым в основном при легких кожных проявлениях ПА [22, 23]. Нет доказательств эффективности антигистаминных препаратов при лечении более тяжелых реакций ПА [22]. Не рекомендуется также профилактический прием антигистаминных препаратов, поскольку это может маскировать ранние симптомы

анафилаксии и привести к задержке лечения опасных реакций с помощью адреналина [22, 23].

Лечение анафилаксии

Пища является главной причиной анафилаксии (более 80% всех случаев) [22]. За рубежом самой частой причиной летальных исходов от пищевой анафилаксии был арахис (62%), орехи (30%), затем — моллюски, рыба, молоко, яйцо и фрукты [1–3, 23]. Чаше всего это происходило в ресторанах и учебных заведениях (самые распространенные места, где пациент подвергался наиболее высокому риску анафилаксии).

Выделяют три наиболее важных принципа современного подхода к терапии анафилаксии [22]. Во-первых, как только возникает подозрение на анафилаксию, основополагающим в ее лечении должно стать незамедлительное и последовательное введение больному только адреналина внутримышечно, в переднебоковую поверхность бедра, повторно каждые 5–15 мин по показаниям.

Во-вторых, параллельно медперсонал проводит мероприятия по восстановлению жизненно важных функций организма, используя алгоритм «АВС» (Airway, Breathing, Circulation: дыхательные пути → дыхание → кровообращение).

В-третьих, необходимо обучить врача, как правильно вводить адреналин внутривенно (желательно, при постоянном мониторинге артериального давления (АД) и сердечно-сосудистой деятельности).

Адреналин практически не имеет противопоказаний при лечении анафилаксии (в педиатрическом руководстве ЕС эксперты рекомендуют с осторожностью назначать его детям с гипертрофической кардиомиопатией).

Адреналин очень осторожно вводят больным с аритмией, поскольку он усиливает стенокардию и приводит к вентрикулярной фибрилляции, особенно у пациентов, принимающих сердечные гликозиды или диуретики, антидепрессанты, а также больным с заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом, артериальной гипертензией или имеющим повышенный риск побочных реакций на адреналин. Другие побочные действия — тревожность, тремор, беспокойство, слабость, потливость, тошнота, головная боль или нарушение дыхания.

Способность препарата устранять патофизиологические последствия анафилаксии связана с его прямым α - и β -адренергическим действием. Адреналин помогает уменьшить проявления крапивницы, отека Квинке, отека гортани, бронхоспазма и т.п. Адреналин в высоких дозах, особенно при внутривенном введении, может вызвать кардиоваскулярные симптомы, клинически и даже по данным электрокардиографии напоминающие инфаркт миокарда и аритмии. Однако подобные осложнения могут развиваться и в период анафилаксии, еще до того, как больному ввели адреналин [22–25]. После введения адреналина все пациенты должны быть немедленно доставлены в медицинское учреждение.

Сообщается, что дети с анафилаксией на пищу, возможно, будут нуждаться в более чем одной дозе адреналина, а бифазная реакция может развиваться в течение 1–78 ч [22].

Важно помнить также:

- Адреналин можно вводить каждые 5–15 минут по мере необходимости для контроля симптомов.
- Ничто не заменяет адреналин в лечении анафилаксии. Антигистаминные препараты и кортикостероиды можно вводить в сочетании с адреналином, а не вместо него.
- Определить, есть ли у пациента такие факторы риска развития тяжелой и потенциально фатальной анафилаксии, как замедление введения адреналина, бронхиальная астма, бифазное течение анафилаксии или сердечно-сосудистые заболевания.
- При анафилаксии пациентам с бронхоспазмом следует дополнительно назначить β_2 -агонист.
- Пациенты должны наблюдаться в течение 4–8 ч в стационаре (и дольше — те, кто в анамнезе имел факторы риска тяжелой анафилаксии).
- После выписки из стационара каждого пациента с анафилаксией направляют на консультацию аллерголога-иммунолога [22–25].

Лечение гастроинтестинальной формы ПА

Необходимым условием лечения детей и взрослых с гастроинтестинальной формой ПА является полное исключение из рациона питания причинно-значимого пищевого аллергена.

В качестве первой линии выбора для детей раннего возраста с легкой/средней степенью выраженности ПА к коровьему молоку (например,

колики, рефлюкс, диарея, рвота, АТД при отсутствии задержки в росте) является смесь на основе высокогидролизных белков.

При синдроме энтероколита, индуцированного пищевыми протеинами, наиболее важным подходом является исключение виновного пищевого продукта из рациона питания (табл. 2) [26, 27]. Для этого членам семьи пациента выдают четкий план действий. В остром случае основой лечения являются внутривенные инфузии физиологического раствора и стероидов, тогда как использование эпинефрина требует дальнейшего изучения. Есть публикации об эффективности противорвотного препарата ондансетрона гидрохлорида — антагониста рецепторов серотонина 5-НТЗ (в дозировке 0,2 мг/кг) в/в. Препарат купирует не только рвоту, но и все другие симптомы, в том числе летаргию. В случаях легкой и умеренной степени синдрома энтероколита, индуцированного пищевыми протеинами, проведение оральной регидратации должно быть достаточно.

Эозинофильный гастрит — редкое и плохо изученное заболевание [28, 29]. В лечении эозинофильного гастрита у детей использовали диетотерапию (аминокислотную смесь; эмпирическую диету с исключением 7 или 1–3 продуктов); фармакотерапию (ИПП, кромолин натрия); пилоромiotомию [29].

Лечение эозинофильного эзофагита (ЭоЭ)

В настоящее время существует три формы лечения ЭоЭ: фармакологическая, диетотерапия, а также эндоскопическая и механотерапия (дилатация пищевода) [30, 31].

Согласно клиническим рекомендациям фармако- или диетотерапию следует рассматривать в качестве первой линии лечения ЭоЭ, а дилатацию — как дополнительную [32, 33]. Эксперты подчеркивают, что выбор диетотерапии или фармакотерапии зависит от предпочтений врача и пациента/родителя ребенка, поскольку оба подхода являются эффективными.

Из фармакологических препаратов топические кортикостероиды составляют основу лечения ЭоЭ (табл. 3, 4). Их стали применять в лечении таких пациентов с 1998 г. Подробнее всего изучены польза и эффективность флутиказона и будесонида и очень ограничены данные о результатах тера-

пептического эффекта циклесонида и мометазона, а также перорального преднизолона [32–34].

Флутиказона пропионат дозированный аэрозольный ингалятор — пациент должен распылять непосредственно в рот, без вдоха во время нажатия на баллон и без спейсера, по 2 дозы × 2 раза в сутки (880 мкг/сут). Не разрешается принимать пищу или жидкость в течение 30 минут после проглатывания препарата, что способствует его оптимальной абсорбции в слизистой оболочке пищевода. Использование флутиказона пропионата в более высокой дозе — 1,760 мкг ежедневно (4 дозы × 2 раза в сутки) через 3 месяца терапии в 65% случаев сопровождалось достоверным улучшением клинико-морфологических проявлений ЭОЭ, предполагается, что некоторую стероидную нечувствительность удастся преодолеть за счет увеличения дозы [35]. При сравнении флутиказона пропионата (440 мкг в сутки для пациентов от 1 до 10 лет и 440 мкг × 2 раза в день для пациентов старше 11 лет) и преднизолона (в дозировке 1 мг/кг × 2 раза в день и затем до 30 мг 2 раза в день) оба препарата привели к улучшению гистологической картины у 94% испытуемых, однако в группе преднизолона чаще отмечалась полная гистологическая ремиссия (нормальные результаты биопсии) (81% против 50% в группе с флутиказоном). Однако положительные гистологические результаты в этих исследованиях не всегда сопровождалось улучшением клинических симптомов у больных (например, только рвота, но не боль в животе или дисфагия, была менее выражена у больных, принимавших флутиказона пропионат, по сравнению с группой плацебо) [36]. Использование флутиказона пропионата, выпускаемого в виде назального спрея, по 400 мкг в 2 мл (Фликсоназе 0,4) также приводило к улучшению гистологии биоптата пищевода, однако это исследование не контролировалось с плацебо и уровнем эозинофилов.

Будесонид — другой топический стероид, был изучен в нескольких хорошо разработанных исследованиях при ЭОЭ у детей и взрослых [37–39]. Препарат назначают в виде небулы, которую пациент задерживает во рту, ничем не запивая, в течение 30 минут. Для улучшения вязкости в качестве транспортного средства в будесонид добавляют сукралозу или же используют другие

Формы топических кортикостероидов, используемые при лечении ЭОЭ

Таблица 3

Название препарата	Форма назначения	Исследуемая популяция
Флутиказона пропионат	ДАИ*	Дети, взрослые
	Назальный спрей	Взрослые
Будесонид	Оральный вязкий будесонид (10 г сукралозы добавляют к 1 г небулы будесонида (0,5 мг/2 мл)	Дети, взрослые
	Проглатывание раствора небулы будесонида	Подростки и взрослые
	С добавлением Neocate Nutra	Дети
	Суспензия будесонида орально	
Циклесонид	ДАИ	
Мометазон	Назальный спрей	Взрослые

Примечание. * ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

Рекомендуемая глюкокортикостероидная терапия при ЭОЭ [33]

Таблица 4

Глюкокортикостероиды	Возраст, «начальные дозы»
Ингаляционные: Флутиказон (ДАИ)	Дети: 88–440 мкг × 2–4 раза в день (до максимальной дозы для взрослых) Взрослые: 440–880 мкг × 2 раза в день
Будесонид раствор (небула)	Дети (возраст < 10 лет): 1 мг/сут
	Дети старшего возраста и взрослые: 2 мг/сут. После приема не следует полоскать рот или есть/пить в течение 30 мин
Системные	Преднизолон: 1–2 мг/кг

формы загустителей (сахарную пудру, кукурузный крахмал, нектар агавы, мед). Недавно был предложен Неокейт Нутра, которого добавляют в объеме 2,5 мл на 1 мг будесонида (используя в концентрации 0,5 мг/2 мл) [39].

Побочные эффекты топических стероидов

Нет долгосрочных исследований по безопасности проглатываемых доз ингаляционных топических кортикостероидов, которых используют в качестве базисной терапии бронхиальной астмы. Эти глюкокортикоиды, как известно, первыми метаболизируются в печени, при этом оральная биодоступность флутиказона пропионата и мометазона фуората составляет менее 1%, а будесонида — 6–11% [33]. Развитие кандидоза связано с дозой и легко поддается лечению. Оценка надпочечниковой функции показывает, что эти лекарства не приводят к значительной супрессии надпочечников при использовании не более 3 месяцев. Влияние топических стероидов на рост не изучено, хотя в краткосрочной перспективе, по всей вероятности, они существенно не влияют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Напротив, лечение пероральным системным гормоном приводит ко многим неблагоприятным последствиям,

которые ограничивают их рутинное использование [32, 33].

В конце 2015 г. появилось проспективное исследование, в котором были проанализированы результаты лечения тяжелого ЭОЭ у 100 детей в возрасте 8–18 лет [40]. Гистологически ремиссия (определяется как количество эозинофилов < 10 в п/з) лучше всего достигалась при диетотерапии (67%), 9 пациентов из 16 (56%) ответили положительно на топические глюкокортикостероиды. Пациентам, у которых элиминационная терапия была безуспешной, рекомендовано ее повторить, хотя элементная диета превосходила по терапевтической эффективности, что подтверждалось улучшением гистологических данных. В то же время необходимо проведение дальнейших проспективных исследований для выяснения наиболее эффективной стратегии лечения ЭОЭ.

Биологические методы лечения ЭОЭ (в том числе меполизумабом*, омализумабом и т. п.) также находятся в стадии изучения.

Диета при ЭОЭ

В случаях элиминации пищевых продуктов с учетом результатов при-

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

Таблица 5

Лечение при ПА (перечислены основные выводы) [22]			
Вмешательство	Исследования	Процент исследований с высоким качеством	Общие выводы
Стратегия лечения острых симптомов			
Антигистаминные препараты	5	0	При сравнении трех рандомизированных клинических исследований (РКИ) и двух нерандомизированных исследований установлено, что антигистаминные препараты могут уменьшить немедленные симптомы и тяжесть у детей и взрослых
Стратегия длительной терапии			
Антигистаминные препараты	1	0	Одно исследование выявило улучшение симптомов при профилактическом приеме антигистаминных препаратов
Стабилизаторы тучных клеток	9	0	Четыре РКИ и два нерандомизированных исследования при сравнении показали: профилактический прием стабилизатора тучных клеток уменьшает симптомы и тяжесть ПА у детей и взрослых. Три РКИ не выявили никаких преимуществ, были отмечены побочные эффекты
Другие фармакологические методы лечения	2	0	Одно исследование показало положительный эффект лечения препаратом из лизата тимуса теленка на состояние кожи, однако в другом исследовании улучшения симптомов не выявлено
Элиминационная диета	4	0	Одно РКИ при сравнении показало, что элиминационная диета дает положительный эффект у детей с аллергией на белки коровьего молока или яиц, однако систематический обзор и нерандомизированные сравнения не выявили пользу соблюдения диеты при аллергии на специи или фрукты у детей. Нет соответствующих исследований у взрослых
Элиминация молока с использованием его заменителей	17	12	Одно РКИ и одно сравнительное исследование показали, что смеси на основе высокогидролизированных молочных белков хорошо переносятся. Систематический обзор и три РКИ показали, что смесь на основе аминокислот хорошо переносится и улучшает состояние детей с аллергией на БКМ. Систематический обзор и РКИ подтверждают, что соевое молоко хорошо переносится, но дети хуже переносят его, чем смеси на основе высокогидролизированных сывороточных белков. Два РКИ показали, что гидролизат на основе риса хорошо переносят дети, однако одно РКИ не выявило никаких преимуществ. Одно РКИ выявило, что миндальное молоко хорошо переносится. Еще одно РКИ выявило, что курица на основе формулы переносится лучше, чем на соевой основе. Систематический обзор подтвердил вывод о том, что козье или кобылье молоко так же аллергенно, как коровье молоко, но ослиное молоко переносится лучше, чем козье
Пробиотические добавки	11	27	Один систематический обзор, три РКИ и одно нерандомизированное исследование при сравнении показали, что пробиотические добавки могут уменьшить симптомы и поддерживать долгосрочную толерантность у детей раннего возраста с аллергией на БКМ или другие виды аллергии. Однако в пяти РКИ у младенцев и в одном исследовании у взрослых не найдено никаких преимуществ
Подкожная иммунотерапия	9	11	Пять рандомизированных и четыре других исследования обнаружили лучшую переносимость препарата у детей и взрослых. В одном исследовании не выявлено никаких преимуществ
Сублингвальная иммунотерапия	5	0	В четырех исследованиях установлено, что сублингвальная иммунотерапия способствовала улучшению переносимости арахиса и фруктов у больных с аллергией на них. Одно исследование не выявило пользу
Пероральная иммунотерапия	18	22	Два систематических обзора, 9 РКИ и четыре нерандомизированных исследования при сравнении показали, что при оральной иммунотерапии (ОИТ) улучшается переносимость причинно-значимых продуктов у детей и взрослых с ПА. Одно РКИ не выявило такую пользу. Два систематических обзора выявили противоречивые доказательства, и в них сделан вывод о том, что ОИТ не должна рассматриваться как плановая терапия

тестов эффект такой диеты у взрослых больных ЭоЭ чаще всего оказывался неудачным, в то время как эмпирическая диета с исключением употребления шести наиболее распространенных продуктов (молоко, яйца, пшеница, соя, арахис, моллюски и ракообразные) позволяла достичь эффективность в 70% случаев [21, 22].

Основные выводы по современным подходам к терапии ПА с позиций доказательной медицины приведены в табл. 5 [22].

Протокол ОИТ при ПА, как и любая аллергенспецифическая иммунотерапия, также состоит из двух фаз: 1) иницирующей (фаза набора максимально переносимой дозы) и 2) поддерживающей (фаза основной тера-

пии) (рис.). Недавние опубликованные исследования по ОИТ еще не позволяют рекомендовать данный вид лечения ПА в широкую практику (табл. 6) [41–45].

Определенные изменения в диете могут повлиять также на течение других заболеваний, например, АтД, аллергии на никель или синдрома раздраженного кишечника. Обсуждение этих вопросов требует отдельного рассмотрения.

Таблица 6

Протоколы аллерген-специфической терапии при ПА [42–45]										
Ссылка	Путь введения	Название	Вид аллергена (нативный/рекомбинантный)	Фаза наращивания			Поддерживающая терапия			Эффективность
				Доза	Интервал	Продолжительность	Доза	Интервал	Продолжительность	
42	Подкожно	Саг а 1 (главный аллерген рыбы)	Гипоаллергенный, рекомбинантный	Х						Доклинически: хороший
43	Орально	Арахис	Арахисовый порошок	Дозу увеличивают каждые 2 недели в клинике: 2, 5, 12,5, 25, 50, 100, 200 и 400 мг			2–800 мг	Ежедневно	1-я фаза — 6 мес, 2-я фаза — 6 мес	Удовлетворительный эффект
44	Орально	Арахис + пробиотик	Аллерген	1-день — высокая, 8 месяцев — наращивание	Ежедневно	8 месяцев, наращивание доз каждые 2 недели	2 г + <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Ежедневно	18 месяцев	Хороший эффект
45	Орально	Арахис	Арахисовый порошок	1-й день — максимальная, с повышением каждые 2 нед в клинике			Максимум 4000 мг	Ежедневно	5 лет	Удовлетворительный эффект

Заключение

До 25% взрослого населения считают, что они или их дети страдают ПА, хотя фактически распространенность болезни ниже (2–3%) [1, 2]. Однако, по прогнозам ученых, заболеваемость ПА будет увеличиваться. В последние годы врачи и особенно аллергологи-иммунологи получили несколько крупных, тщательно разработанных документов по классификации, диагностике и лечению ПА. Они внесли огромный вклад в современное понимание врачами всех специальностей прежде всего особенностей клинического течения ПА. Это имеет решающее значение в правильной диагностике ПА, что важно с двух главных позиций: 1) исключить непреднамеренное воздействие пищевого аллергена с последующим развитием анафилаксии у больного с IgE-опосредованной ПА; 2) предотвратить назначение неправильного лечения, что может привести к ненужным ограничениям в питании, дефициту массы, роста больного и т. п. Что касается диагностических тестов, используемых при постановке диагноза ПА, то по-прежнему «золотым стандартом» остается двойной плацебо-контролируемый пищевой провокационный тест (ДПКППТ) — к сожалению, дорогостоящая, трудоемкая процедура, не всегда доступная для всех больных с подозрением на ПА. Поэтому другие диагностические методы (*in vitro*, *in vivo*) следует использовать правильно и интерпретировать их результаты таким образом, чтобы потенциально уменьшить у больного потребность в проведении провокационных тестов. Диагноз ПА ставят на основании анамнеза болезни, физикального осмотра



Рис. Общее руководство по схеме проведения ОИТ при ПА [41]

и данных аллергологического обследования пациента. Врач должен учитывать также воздействие сопутствующих заболеваний и кофакторов. Кроме того, при постановке диагноза следует исходить из современной классификации ПА.

Не существует более радикального метода лечения ПА, чем элиминационная диета. В легких случаях (сыпь, невыраженный зуд кожи) больным назначают антигистаминные препараты 2-го поколения в возрастной дозировке. Методы специфической иммунотерапии находятся на стадии исследований. ■

Литература

1. *Sampson H., Aceves S., Bock A.* et al. Food allergy: A practice parameter update-2014 // *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 1016–1025.
2. *Burks A., Tang M., Sicherer S.* et al. ICON: Food allergy // *Ibid.* 2012; 129: 906–920.
3. *Urisu A., Ebisawa M., Mukoyama T.* et al. Japanese guideline for food allergy // *Allergol Int.* 2011; 60: 221–236.
4. *Boyce J., Assa'ad A., Burks A.* et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel // *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (6 Suppl): S1–S58.
5. *Campbell R., Li J., Nicklas R., Sadosty A.* Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 599–608.
6. *Turnbull J., Adams H., Gorard D.* The Diagnosis and Management of Food Allergy and Food Intolerances // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 3–25.
7. *Bird J., Lack G., Perry T.* Clinical Management of Food Allergy // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 1–11.
8. *Rodríguez C., Borja J., Bartolomé B.* et al. Hidden allergens: a challenge for allergists // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116: 85–86.
9. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, Т. Э. Боровик, С. Г. Макаровой. М., 2014. С. 47.
10. *Koletzko S., Niggemann B., Arato A.* et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 221–229.
11. *Venter C., Brown T., Shah N.* et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy — a UK primary care practical guide // *Clin Transl Allergy.* 2013; 3: 23.
12. *Hill D., Murch S., Rafferty K.* et al. The efficacy of amino acid based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review // *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 808–822.
13. *Allen K., Davidson G., Day A.* et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective // *J Paediatr Child Health.* 2009; 45: 481–486.
14. *Fiocchi A., Schünemann H., Brozek A.* Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report // *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 1119–1128.
15. *Fleischer D., Sicherer S., Greenhawt M.* et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants // *Ibid.* 2015; 136: 258–261.
16. *Du Toit G., Roberts G., Sayre P.* et al. LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy // *N Engl J Med.* 2015; 372: 803–813.
17. *Pasqui F., Poli C., Colecchia A.* et al. Adverse Food Reaction and Functional Gastrointestinal Disorders: Role of the Dietetic Approach // *J Gastrointest Liver Dis.* 2015; 24: 319–327.
18. *Gibson P., Shepherd S.* Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms // *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 657–666.
19. *Chang F.* Irritable bowel syndrome: the evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments // *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 2499–2414.
20. *Boettcher E., Crowe S.* Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders // *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 728–736.
21. *Tammaro A., Narcisi A., Persechino S.* et al. Topical and Systemic Therapies for Nickel Allergy // *Dermatitis.* 2011; 22: 251–255.
22. *Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K.* et al. on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy // *Allergy.* 2014; 69: 1008–1025.
23. *de Silva D., Geromi M., Panesar S.* et al. On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Acute and long-term management of food allergy: systematic review // *Ibid.* 2014; 69: 159–167.
24. *Hompes S., Dölle S., Grünhagen J.* et al. Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults // *Clin Translational Allergy.* 2013; 3: 38.
25. *Simons F., Arduoso L., Dimov V.* et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base // *Inter Arch Allergy Immunol.* 2013; 162: 193–204.
26. *Järvinen K., Nowak-Węgrzyn A.* Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1: 317–322.
27. *Sopo M., Iacono D., Monicci G., Giovannac M.* Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Ibid.* 2014; 14: 240–245.
28. *Cianferoni A., Spergel J.* Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 58–63.
29. *Ko H., Morotti R., Yershov O.* et al. Eosinophilic Gastritis in Children. Clinicopathological Correlation, Disease Course, and Response to Therapy // *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 1277–1285.
30. *Leung J., Mehrzad R., Hundal N.* Longitudinal Perspective on Managing Refractory Eosinophilic Esophagitis // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 951–956.
31. *Sawas T., Dhalla S., Sayyar M.* et al. Systematic Review With Meta-analysis Pharmacological Interventions for Eosinophilic Esophagitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 797–806.
32. *Liacouras C., Furuta G., Hirano I.* et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults // *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 3–20.
33. *Dellon E., Gonsalves N., Hirano I.* et al. ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis // *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 679–692.
34. *Kuchen T., Straumann A., Safroneeva E.* et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis // *Allergy.* 2014; 69: 1248–1254.
35. *Moawad F., Veerappan G., Dias J.* et al. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia // *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 366–372.
36. *Alexander J., Jung K., Arora A.* et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 742–749.
37. *Dellon E., Sheikh A., Speck O.* et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis // *Gastroenterology.* 2012; 143: 321–324.
38. *Dellon E., Liacouras C.* Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis // *Gastroenterology.* 2014; 147: 1238–1254.
39. *Gonsalves N.* Steroids Versus Dietary Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis // *Curr Opin Gastroenterol.* 2014; 30: 396–401.
40. *Leung J., Mehrzad R., Hundal N.* Longitudinal Perspective on Managing Refractory Eosinophilic Esophagitis // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 951–956.
41. *Larenas-Linnemann D.* Allergen Immunotherapy: An Update on Protocols of Administration // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15: 556–567.
42. *Zuidmeer-Jongejan L., Huber H., Swoboda I.* et al. Development of a hypoallergenic recombinant paralbumin for first-in-man subcutaneous immunotherapy of fish allergy // *Int Arch Allergy Immunol.* 2015; 166: 41–51.
43. *Anagnostou K., Islam S., King Y.* et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial // *Lancet.* 2014; 383: 1297–1204.
44. *Tang M., Ponsonby A., Orsini F.* et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial // *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 737–744.
45. *Vickery B., Scurlock A., Kulis M.* et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy // *Ibid.* 2014; 133: 468–475.

Особенности клинического течения и индивидуализированный подход к лечению пациентов с бронхиальной астмой при сочетании с ожирением

Е. Ф. Глушкова*, ¹

Т. Н. Суровенко**, доктор медицинских наук, профессор

* ФМБА ГНЦ ИИ ФМБА России, Москва

** ГОУ ВПО ТГМУ МЗ РФ, Владивосток

Резюме. В обзоре представлены данные о влиянии ожирения на течение бронхиальной астмы (БА). В связи с доказанной ролью системного воспаления при фенотипе БА в сочетании с ожирением рассматриваются возможности системного противовоспалительного лечения антилейкотриеновыми препаратами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, противовоспалительное лечение.

Abstract. The overview presents the data on influence of obesity on clinical course of bronchial asthma (BA). While the role of systemic inflammation in BA phenotype in combination with obesity was proved, possibilities of systemic treatment with antileukotriene preparations is considered.

Keywords: bronchial asthma, obesity, anti-inflammatory treatment.

Метаболические нарушения и ожирение в последние десятилетия часто сопровождают различные заболевания человека, затрагивающие несколько органов и систем, к примеру, сахарный диабет, артериальную гипертензию, атеросклероз, обструктивное апноэ сна и т. д. В части случаев это может быть случайным сочетанием, но некоторые состояния могут быть прямо связаны друг с другом. К примеру, снижение физической активности при остеопорозе или тяжелых заболеваниях органов дыхания может вызвать развитие метаболических нарушений или усугубить ожирение у страдающих лиц. Довольно часто взаимовлияние ожирения и другого заболевания является двунаправленным. К таким заболеваниям, предположительно, и относится бронхиальная астма (БА).

Целью данного обзора является анализ взаимовлияний этих двух многофакторных по своей природе заболеваний и возможностей терапии фенотипа бронхиальной астмы в сочетании с ожирением.

Эпидемиология бронхиальной астмы и ожирения

БА остается на сегодняшний день одной из глобальных проблем общественного здравоохранения, на ее лечение тратится до 10% ее ресурсов. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время около 334 млн людей в мире страдают БА [1] и заболеваемость продолжает расти. Распространенность БА в разных странах на сегодняшний день составляет от 3% до 15% населения. Причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число больных с этим диагнозом возросло более чем втрое [2], при этом параллельно растет число больных астмой в сочетании с ожирением [3].

Избыточная масса тела (МТ) и ожирение также являются широко распространенными патологическими состояниями как в развитых, так и в развивающихся странах. Избыточная МТ и ожирение определяются как аномальные и излишние жировые отложения, которые могут нанести ущерб здоровью. Определение индекса массы тела (ИМТ) — отношения веса тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$) — наиболее удобный для оценки ожирения и избыточной МТ метод и поэтому широко применяется как в России, так и во всем мире.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

- ИМТ больше или равен 25 — избыточная МТ;
- ИМТ больше или равен 30 — ожирение.

По данным ВОЗ, с 1980 г. число лиц во всем мире, страдающих ожирением, более чем удвоилось. По данным 2014 г., более 39% или 1,9 млрд взрослых людей в возрасте 18 лет и старше (13% населения планеты) имеют

¹ Контактная информация:
glushkovaef@gmail.com

избыточную МТ. Из этого числа свыше 600 млн человек страдают от ожирения. По сравнению с некоторыми странами, распространенность ожирения в России значительно меньше (Мексика — 32,8%, США — 31,8%, Сирия — 31,6%, Россия — 24,9%), однако эпидемиологические исследования показывают неуклонный рост этой патологии также и в нашей стране [3].

Исследования последних десятилетий демонстрируют связь между ожирением или повышенным ИМТ и БА, в частности, есть данные, что ожирение или повышение ИМТ в раннем детском возрасте чаще, чем в общей популяции, предшествуют развитию БА у детей и взрослых [4, 5]. Совокупные данные свидетельствуют о том, что избыточная МТ или ожирение повышают риск развития БА, хотя вопрос, увеличивает ли ожирение заболеваемость БА и ее тяжесть у пациентов, страдающих болезнью ранее, остается открытым. Тем не менее, возможна и обратная связь — недостаточный контроль БА может привести к уменьшению физической активности больного и развитию ожирения. Некоторые исследователи показывают, что у детей ожирение, связанное с БА, преимущественно развивается у девочек [5]. В то же время другие исследователи показали аналогичную связь у мальчиков [6].

Возможные патогенетические взаимосвязи между БА и ожирением

Значимость влияния ожирения на течение БА может отличаться в зависимости от пола, атопического статуса и возраста. Большинство авторов, исследующих эту проблему, указывает на отсутствие роли атопии и эозинофильного воспаления при сочетании БА и ожирения и выделяет этот вариант как отдельный фенотип БА [7, 8].

Одной из первых теорий, предложенных для объяснения наличия особенностей течения БА у тучных взрослых, были избыток жировой ткани в грудной клетке и измененная в связи с этим механика дыхания. В состоянии покоя эта дополнительная жировая ткань оказывает давление на легкие, и при дыхании легким приходится преодолевать дополнительное сопротивление, что и приводит к усилению одышки и других симптомов БА. Действительно, в результате ожирения происходит сокращение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), уменьшаются функцио-

нальная остаточная емкость (ФОЕЛ) и другие объемы легких [9]. Это приводит к характерному «поверхностному» дыханию, тучные люди более склонны к коллапсу дыхательных путей и развитию ателектазов, которые усугубляют диспноэ и другие респираторные симптомы. Уменьшение объема легких в какой-то степени снижает проходимость мелких бронхов и бронхиол за счет их сжатия.

Кроме того, ожирение связано с широким диапазоном сосуществующих и сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на течение БА. Например, тучные дети и взрослые имеют более высокий риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [10]. ГЭРБ, по мнению многих авторов, оказывает влияние на реактивность дыхательных путей у пациентов с БА и ее контроль, хотя нет достаточных доказательств связи между ГЭРБ и увеличением заболеваемости БА [11, 12].

Избыточная МТ и ожирение связаны с повышенным риском развития апноэ сна и связанных с ним симптомов. В свою очередь, обструктивное апноэ сна может привести к увеличению воспаления дыхательных путей, вызывая ухудшение и/или стойкие симптомы БА [13, 14].

Половые гормональные различия могут частично объяснить различия в течении БА при ожирении у мужчин и женщин. Известно, что эстрогены увеличивают адгезию, миграцию и дегрануляцию эозинофилов, а тестостерон, напротив, снижает [15]. Эстрогены могут стимулировать выработку интерлейкина-3 (ИЛ-3) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в моноцитах. Повышенная концентрация эстрадиола может способствовать поляризации иммунного ответа по Th2-пути, характерному для атопической астмы, а прогестерон может усилить воспаление дыхательных путей [16]. Клиницистами давно описан феномен менструально-связанной БА, в результате которого некоторые симптомы БА усиливаются или проявляются исключительно во время менструации. Ароматазы, последний фермент в каскаде, который преобразует андрогены в эстрогены, найдены в высоких концентрациях в жировой ткани. Их влияние способствует повышению уровня циркулирующих эстрогенов у тучных людей, которые могут, в свою очередь, привести к увеличению активности эозинофилов и последующему

усилению воспаления дыхательных путей и симптомов БА.

Ожирение, метаболический синдром и в определенной степени избыточная МТ связаны с состоянием повышенного системного воспаления. Это провоспалительное состояние теоретически может влиять и на воспаление дыхательных путей, один из основных компонентов БА. Некоторые хемокины, продуцирующиеся адипоцитами — адипокинами, обладают провоспалительным действием, например, ИЛ-6, зотаксин, фактор некроза опухоли (ФНО- α), лептин, грелин и др. Другие молекулы, также вовлеченные в патогенез воспаления при БА (трансформирующий фактор роста- β 1), не являются продуктами исключительно жировой ткани, но могут секретироваться в значительных количествах адипоцитами [17].

Адипонектин, напротив, имеет противовоспалительные свойства. В мышечных моделях более высокий уровень адипонектина в сыворотке снижал гиперчувствительность и воспаление дыхательных путей [18]. Показано, что и у городских подростков уровень адипонектина в сыворотке обратно связан с обструкцией дыхательных путей, симптомами БА и риском обострения астмы [36]. Известно, что уровень этого адипокина снижен у тучных детей, особенно этот эффект значим при ожирении [20].

Лептин, другой адипокин, играет не только роль в регуляции основного обмена и чувства сытости, но и кроветворении, ангиогенезе. В мышечных моделях показано его влияние на повышение уровня иммуноглобулина Е, реактивности и активности воспаления дыхательных путей [21]. Оказалось, что и у человека повышенные уровни лептина определяются при БА и ожирении, что и послужило основанием для гипотезы влияния избытка жировой ткани на течение БА через системное воспаление [22, 23]. Оказалось, что эпителиальные клетки дыхательных путей экспрессируют лептин и рецепторы адипонектина. В свою очередь, лептин способен повышать синтез и освобождение лейкотриенов из альвеолярных макрофагов, что может в какой-то мере объяснить повышение уровня лейкотриенов при БА у тучных людей [24].

Тем не менее, есть данные, что увеличение ИМТ ассоциируется со снижением выдыхаемого оксида азота (FeNO) [25], отражающего активность

эозинофильного воспаления дыхательных путей. Связь между ИМТ и риском развития БА более вероятна у неатопических, чем у atopических детей [8]. Хотя ожирение или увеличение ИМТ ассоциируется с повышенным риском для астмы [26], ожирение часто связано с неатопической БА. Эти данные согласуются с теорией системного воспаления и его влияния на активность воспаления дыхательных путей. В этом случае воспаление имеет в основном нейтрофильный характер и поэтому хуже реагирует на лекарственные препараты, направленные на контроль БА, такие как ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), что и наблюдается у тучных больных [27, 28].

Одним из основных метаболических эффектов ожирения является развитие резистентности к инсулину. Инсулинорезистентность и, как следствие, увеличение свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) глубоко затрагивают несколько органов и систем, в том числе дыхательную. Показано, что инсулин и ИФР-1 могут влиять на развитие бронхиальной обструкции и БА [29], повышают пролиферацию легочных фибробластов, тем самым ускоряя ремоделирование дыхательных путей [30].

Снижение чувствительности к инсулину может сопровождаться относительным увеличением доли белка в рационе тучных лиц, в результате может подняться уровень метаргинина, также как асимметричного диметиларгинина (АДМА) [30]. Повышение уровня АДМА и аналогичных молекул действует в качестве конкурентных ингибиторов эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). У здоровых людей eNOS обеспечивает низкие уровни оксида азота (NO), который регулирует несколько гомеостатических процессов посредством циклического гуанозинмонофосфата, включая релаксацию дыхательных путей. Однако увеличение АДМА ингибирует eNOS, что приводит к снижению производства NO и нарушению расслабления мускулатуры бронхиального дерева. В дополнение к бронхиальному тону и реактивности, NO также играет роль в других биологических процессах, в том числе функционировании эндотелиальных клеток и тромбоцитов, а также иммунной модуляции. В мышинных моделях подкожная инъекция АДМА приводит к увеличению реактивности дыхательных путей и фиброзу дыхательных путей [31].

Таким образом, ожирение влияет на метаболизм инсулина и/или аргинина, и это нарушение регуляции может повлиять на дыхательные пути. Инсулин и ИФР-1 могут увеличить спазм дыхательных путей, пролиферацию фибробластов и отложение коллагена. Инсулинорезистентность, связанная с ожирением, может привести к снижению синтеза NO, нарушению механизмов релаксации и воспалению дыхательных путей и, возможно, нарушению иммунной регуляции.

В последние годы активно обсуждается другой аспект патогенеза БА и участия в нем системных механизмов — через обмен витамина D [32]. Поскольку витамин D является липофильным, тучные люди подвергаются более высокому риску для развития дефицита витамина D [33]. Низкий уровень витамина D у пациентов с БА ассоциирован с повышением тяжести и снижением контроля БА, повышением частоты тяжелых обострений, значимым снижением функции легких и увеличением гиперреактивности дыхательных путей [34]. Как показано на группе свыше 1000 детей-астматиков, исследованных в течение четырех лет, оба фактора — низкий уровень витамина D и избыточный вес/ожирение — связаны со снижением ответа на иГКС, по оценке функции легких, таких как объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФV₁) [27]. Это говорит о независимом, но потенциально синергетическом влиянии ожирения и недостаточности витамина D на течение БА.

Исследования влияния витамина D на течение БА продолжаются, однозначного ответа пока нет. Результаты этих исследований будут иметь непосредственное отношение к модификации лечения БА у тучных пациентов, которые обычно имеют недостаточность витамина D.

Достоин внимания также вопрос генетического полиморфизма в патогенезе обоих заболеваний и регуляции ответа на терапию. Оба патологических состояния, БА и ожирение, являются многофакторными заболеваниями, возникающими в результате взаимодействия генетических, экологических факторов и образа жизни. Поскольку ожирение и БА часто сочетаются, можно предположить, что эти два заболевания имеют некоторые общие генетические и/или эпигенетические детерминанты.

У детей исследование одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в гене лептина и использованием кандидат-гена [35] и SNPs в гене протеинкиназы C-α (PRKCA) показало, что оба были связаны с повышением ИМТ и БА [36]. Косвенным доказательством взаимосвязи обоих состояний может служить локализация генов для β2-адренергического рецептора (ADRB2) и глюкокортикоидов (NR3C1). Эти рецепторы вовлечены в разные механизмы, задействованные в том числе в патогенезе БА и ожирения, и они оба расположены на хромосоме 5 q.

Полиморфизм гена для рецептора к фракталкину (CX3CR1) также связывают с БА, астмией и ожирением [37, 38]. Трансмембранный белок фракталкин относится к хемокинам, участвующим в патогенезе системного воспаления.

Модификация лечения у пациентов с фенотипом сочетания БА и ожирения

Международные эксперты Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA) определяют главными целями лечения БА контроль симптомов и минимизацию рисков. Это в большой степени достигается путем снижения активности воспаления дыхательных путей. иГКС являются одними из наиболее эффективных противовоспалительных препаратов для лечения БА и рекомендуются экспертами GINA как препараты первого выбора для достижения этих целей начиная со второй ступени лечения и как дополнительная возможность лучшего контроля — на первой ступени [39].

иГКС, по мнению экспертов, должны быть препаратами первого выбора также для лечения пациентов с фенотипом БА при сочетании с ожирением. Однако ряд исследований показывают снижение ответа на иГКС как тучных взрослых [28, 40, 41], так и детей с БА [27] при сохранении адекватного ответа на системные противовоспалительные препараты, такие как системные кортикостероиды и антилейкотриеновые препараты [28].

Это явление можно частично объяснить снижением значимости эозинофильного воспаления дыхательных путей или влиянием системного воспаления у тучных пациентов с БА, как обсуждалось ранее. Ингаляционные препараты, чьи эффекты ограничены

Ступенчатый подход к лечению астмы GINA 2015

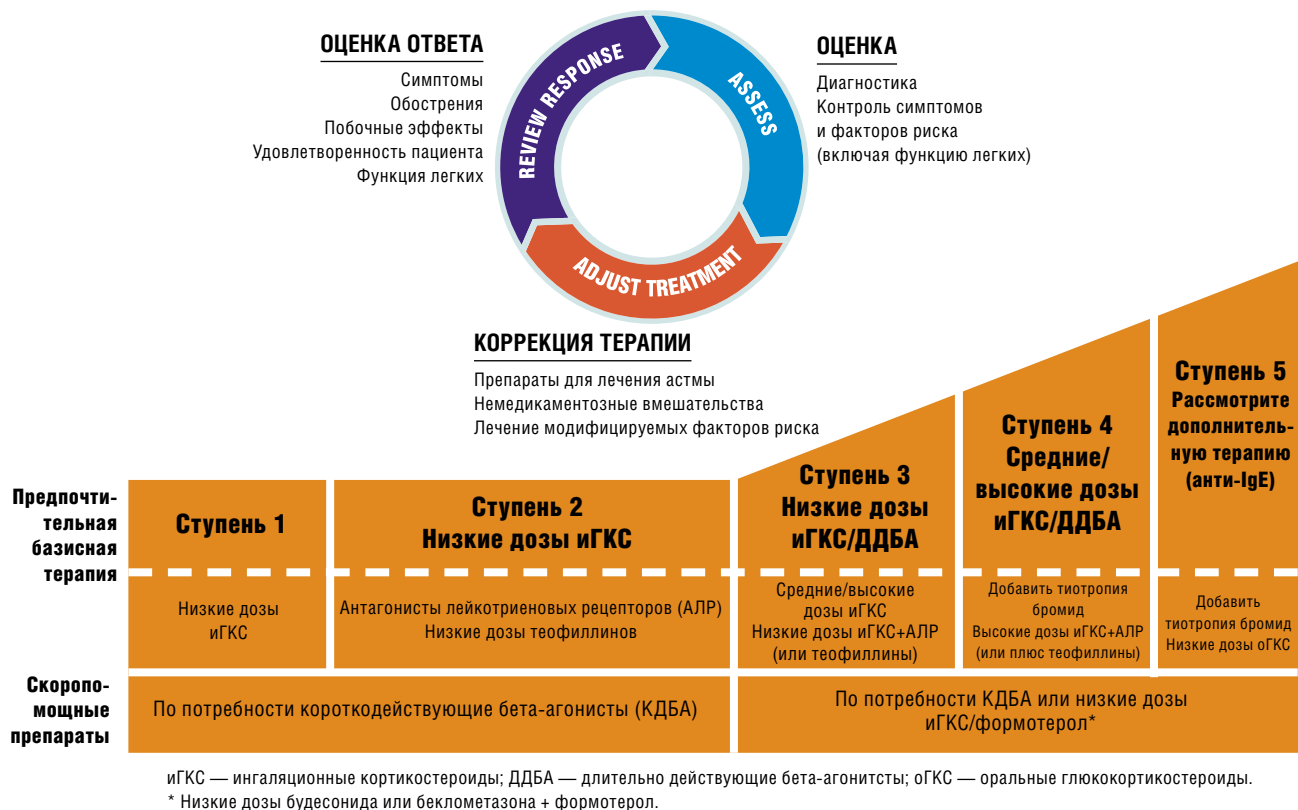


Рис. Ступенчатая терапия БА [39]

дыхательными путями, не будут эффективными в борьбе с системным воспалением, как системные глюкокортикостероиды (сГКС). Кроме этого, системное воспаление способствует прогрессированию ожирения у пациентов, страдающих стероидрезистентной БА.

Глюкокортикоидный рецептор имеет две основные изоформы. β -изоформа ($GR\beta$) значительно тормозит активные альфа изоформы ($GR\alpha$), блокируя активацию глюкокортикоид-активных генов. β -изоформа связана с глюкокортикоид-резистентностью, а цитокины, ассоциированные с воспалением и ожирением, такие как ФНО- α и ИЛ-6, регулируют экспрессию рецептора глюкокортикостероидов (ГКС) и накопление $GR\beta$.

Возможные общие генетические полиморфизмы генов при БА и ожирении могут также влиять на ответ на ГКС, как в случае с CX3CR1-геном фракталкин рецептора [38]. Кроме того, рекомендуемые в общей группе пациентов с БА дозы иГКС могут

быть недостаточны при коморбидности с ожирением.

В последние годы показано, что фенотип БА в сочетании с ожирением ассоциирован с особым типом воспаления в дыхательных путях — лейкотриеновым, обусловленным повышением синтеза цистеиновых лейкотриенов [42]. Наблюдающийся при БА и ожирении повышенный их синтез может быть отражением системного воспаления и частично объясняет эффективность антилейкотриеновых препаратов в этом случае [28]. Причем этот эффект сохраняется и при наблюдающемся при сочетании БА и ожирении нейтрофильном воспалении дыхательных путей.

Теоретическое обоснование такой терапии было получено в последних исследованиях влияния лейкотриенов на нейтрофилы. Была показана чрезвычайная чувствительность нейтрофилов к подавляющим эффектам антагонистов $cysLTR1$. Нейтрофилы не продуцируют лейкотриены, но экспрессируют рецепторы $cysLTR1$, хотя

и в меньшем количестве, чем другие типы клеток (эозинофилы, моноциты; тучные клетки). Взаимодействие с этими рецепторами обеспечивает возможности лейкотриенов повышать чувствительность нейтрофилов к хемоаттрактантам и тем вызывать прогрессирование нейтрофильного воспаления в дыхательных путях [43].

Другой недавно открытый механизм действия антилейкотриеновых препаратов на активность нейтрофильного воспаления связан с вторичным $CysLTR1$ -независимым противовоспалительным эффектом, обусловленным, главным образом, действием на клетки врожденной иммунной системы — нейтрофилов и моноцитов/макрофагов [44].

Поэтому дополнительное или, в некоторых случаях, назначение ингибиторов антилейкотриеновых рецепторов в монотерапии при таком фенотипе БА может иметь преимущества в связи с их общим иммуномодулирующим и противовоспалительным действием

и влиянием как на эозинофильный, так и нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей [44]. Именно поэтому монтелукаст эффективен как при БА в сочетании с аллергическим ринитом [45, 46], так и при неастматическом эозинофильном бронхите [47], обструктивном апноэ сна [48] и других состояниях с системным воспалением.

Позитивное влияние антилейкотриеновых препаратов на течение атеросклероза, который характеризуется, подобно ожирению, развитием системного воспаления и часто ему сопутствует, показано в эксперименте [49]. Поэтому, к примеру, один из представителей этого класса препаратов — монтелукаст предлагается как дополнительная к иГКС терапия у пациентов с БА старшего возраста [50]. Такой подход улучшает приверженность пожилых людей к лечению БА.

Как показано в исследовании генетического полиморфизма генов более 200 генов-кандидатов, наибольшая эффективность монтелукаста в контроле астмы наблюдалась у носителей гена rs6475448. Дальнейшее изучение генетического контроля ответа на фармакологические воздействия может быть платформой для разработки персонализированного лечения [51].

Препараты монтелукаста доступны в России как оригинальный препарат Сингуляр (MSD), так и дженерики, причем для воспроизведенного препарата монтелукаста Монтелар (Сандоз) показана биэквивалентность оригинальному препарату [52].

Как считают эксперты GINA, при таком фенотипе астмы снижение веса тела должно быть обязательно включено в план лечения, причем позитивный эффект на контроль БА и улучшение качества жизни могут быть получены даже при его небольшом снижении на 5–10% [53]. Добиться позитивного эффекта потери веса и улучшения контроля БА при неэффективности консервативной терапии позволяет бариатрическая хирургия, к примеру, широко применяемая в Европе методика установки внутрижелудочного баллона или другие хирургические методы [54, 55].

Кроме иГКС и антагонистов лейкотриеновых рецепторов для контроля симптомов БА в сочетании с ожирением могут использоваться и другие лекарственные средства: ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия (БАДД) в комбинации с иГКС с третьей ступени терапии, теофиллины замедленного высвобождения,

системные ГКС (пятая ступень терапии) и др. С 2015 г. экспертами рекомендовано применение для контроля симптомов астмы антихолинергического препарата (АХП) 24-часового действия — тиотропия бромид, если не достигнут достаточный уровень контроля при применении комбинированной терапии БАДД + иГКС.

Несколько исследований показали, что среди больных астмой лучше всего отвечают на АХП пожилые больные, больные с ночной астмой, больные с фиксированной бронхиальной обструкцией и больные с неатопической бронхиальной астмой [56–58]. Таким образом, больные с тяжелой неэозинофильной астмой, которую сегодня многие эксперты выделяют как отдельную форму заболевания, патогенетически связанную с активацией нейтрофилов [59, 60], могут быть рассмотрены как кандидаты на терапию тиотропием. Именно такой тип воспаления преобладает при сочетании БА и ожирения.

Для разработки индивидуализированных схем терапии БА у пациентов с ожирением нужны исследования всех возможных механизмов взаимодействия этих двух состояний и обсуждение клинической эффективности различных терапевтических тактик. Именно поэтому в последние годы анализируются многие аспекты этой проблемы [61–63]. Но уже сейчас ясно, что новые терапевтические подходы необходимы для «тучной астмы».

Такие подходы могут включать новые и безопасные методы лечения как дыхательных путей, так и системного воспаления и, одновременно, агрессивного лечения ожирения. Поэтому так важно в лечении пациентов с БА и коморбидными состояниями взаимодействие специалистов разных специальностей. ■

Литература

1. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory Diseases: A comprehensive approach, 2007.
2. Mannino D. M. Surveillance for asthma // United States, 1988–1999. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2002. V. 51. P. 1–13.
3. Ford E. S. The epidemiology of obesity and asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005. V. 115. P. 897–909.
4. Flaherman V., Rutherford G. W. A meta-analysis of the affect of hight weight on asthma // Arch Dis Child. 2006, 91 (4): P. 334–339.
5. Guh D. P., Zhang W., Bansback N. et al.

- The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. 2009; 9: 88.
6. Mannino D. M., Mott J., Ferdinands J. M. et al. Boys with high body masses have an increased risk of Developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY) // Int J Obesity. 2006; 30 (1). P. 6–13.
7. Telenga E. D., Tideman S. W., Kerstiens H. A. et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // Allergy. 2012. 67 (8), P. 1060–1068.
8. Visness C. M., London S. J., Daniels J. L. et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006 // J Asthma. 2010. 47 (7). P. 822–829.
9. Collins L. C., Hoberty P. D., Walker J. F., Fletcher E. C., Peiris A. N. The effect of body fat Distribution on pulmonary function tests // Chest. 1995; 107 (5). P. 1298–1302.
10. Jacobson B. C., Somers S. C., Fuchs C. S. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // N Engl J Med. 2006; 354 (22). P. 2340–2348.
11. Hancox R. J., Poulton R., Taylor D. R. et al. Associations between respiratory symptoms, lung function and gastro-oesophageal reflux symptoms in a population-based birth cohort // Respir Res. 2006; 7. P. 142.
12. Shirai T., Mikamo M., Shishido Y. et al. Impaired cough-related quality of life in patients with controlled asthma with gastroesophageal reflux Disease // Ann Allergy Asthma Immunol. 2012; 108 (5). P. 379–380.
13. Teodorescu M., Polomis D. A., Hall S. V. et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults // Chest. 2010; 138 (3). P. 543–550.
14. Verhulst S. L., Aerts L., Jacobs et al. Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents // Chest. 2008; 134 (6). P. 1169–1175.
15. Hamano N., Terada N., Maesako K. et al. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa // Allergy Asthma Proc. 1998; 19 (5). P. 263–269.
16. Tam A., Morrish D., Wadsworth S. et al. The role of female hormones on lung function in chronic lung Diseases // BMC Womens Health. 2011. P. 11: 24.
17. Alessi M. C., Bastelica D., Morange P. et al. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue During morbid obesity // Diabetes. 2000; 49 (8). P. 1374–1380.
18. Shore S. A., Terry R. D., Flynt L., Xu A. Hug. C-Adiponectin attenuates allergen-induced alrway inflammation and hyperresponsiveness in mice // J Allergy Clin Immunol. 2006; 118 (2). P. 389–395.
19. Kattan M., Kumar R., Bloomberg G. R. et al. Asthma control, adiposity, and adipokines

- among inner-city adolescents // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (3). P. 584–592.
20. *Ochiai H., Shirasawa T., Nishimura R.* et al. High-molecular-weight adiponectin and anthropometric variables among elementary school-children: a population-based cross-sectional study in Japan // *BMC Pediatr*. 2012; 12 (1). P. 139.
21. *Johnston R.A., Zhu M., Rivera-Sanchez Y.M.* et al. Allergic airway responses in obese mice // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176 (7). P. 650–658.
22. *Sutherland T.J., Sears M.R., McLachlan C.R.* et al. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103 (2). P. 101–107.
23. *Sutherland T.J., Cowan J.O., Young S.* et al. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (5). P. 469–475.
24. *Mancuso P.* et al. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2 gamma) protein expression // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2004. Vol. 287. P. 497–502.
25. *Komakula S., Khatri S., Mermis J.* et al. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics // *Respir Res*. 2007; 8. P. 32.
26. *Hancox R.J., Milne B.J., Poulton R.* et al. Sex Differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birch cohort // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171 (5). P. 440–445.
27. *Porno E., Lescher R., Strunk R.* et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children // *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (3). P. 741–749.
28. *Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S.* et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur Respir J*. 2006; 27 (3). P. 495–503.
29. *Dekkers B.G., Schaafsma D., Tran T.* et al. Insulin-induced laminin expression promotes a hypercontractile airway smooth muscle phenotype // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 41 (4). P. 494–504.
30. *Agrawal A., Mabalirajan U., Ahmad T., Ghosh B.* Emerging interface between metabolic syndrome and asthma // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 44 (3). P. 270–275.
31. *Wells S.M., Buford M.C., Migliccio C.T., Holian A.* Elevated asymmetric Dimethylarginine alters lung function and induces collagen Deposition in mice // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 40 (2). P. 179–188.
32. *Paul G., Brehm J.M., Alcorn J.F.* et al. Vitamin D and asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185 (2). P. 124–132.
33. *Alemzadeh R., Kichler J., Babar G., Calhoun M.* Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season // *Metabolism*. 2008; 57 (2). P. 183–191.
34. *Brehm J.M., Acosta-Perez E., Klei L.* et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186 (2). P. 140–146.
35. *Szczepankiewicz A., Breborowicz A., Sobkowiak P., Popiel A.* Are genes associated with energy metabolism important in asthma and BMI? // *J Asthma*. 2009; 46 (1). P. 53.
36. *Murphy A., Tantisira K.G., Soto-Quiros M.E.* et al. PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma // *Am J Human Genet*. 2009; 85 (1). P. 87–96.
37. *Sirois-Gagnon D., Chamberland A., Perron S.* et al. Association of common polymorphisms in the fractalkine receptor (CX3CR1) with Obesity // *Obesity*. 2011; 19 (1). P. 222–227.
38. *Tremblay K., Lemire M., Provost et al.* Association study between the CX3 CR1 gene and asthma // *Genes Immun*. 2006; 7 (8). P. 632–639.
39. Global Initiative for Asthma (GINA) Executive Committee, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2015. www.ginasthma.com.
40. *Sutherland E.R., Camargo C.A. Jr., Busse W.* et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy // *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31 (1) P. 20–25.
41. *Sutherland E.R., Goleva E., Strand M.* et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178. P. 682–687.
42. *Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P.* et al. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics // *Eur J Clin Invest*. 2011; 41. P. 30–38.
43. *Teron A.J., Gravett C.M., Steel H.C.* et al. Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to chemoattractants // *In ammation Research*. 2009, vol. 58, № 5. P. 263–268.
44. *Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R.* et al. Cysteinyl Leukotriene Receptor-1 Antagonists as Modulators of Innate Immune Cell Function // *Journal of Immunology Research*. 2014, Article ID 608930, 16 pages.
45. *Grainger J., Drake-Lee A.* Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Clinical Otolaryngology*. 2006. Vol. 31, № 5, P. 360–367.
46. *Liu M., Yokomizo T.* The role of leukotrienes in allergic Diseases // *Allergology International*. 2015, v. 64. P. 17–26.
47. *Bao W., Liu P., Qiu Z.* et al. Efficacy of Add-on Montelukast in Nonasthmatic Eosinophilic Bronchitis: The Additive Effect on Airway Inflammation, Cough and Life Quality // *Chin Med J*. 2015; 128. P. 39–45.
48. *Goldbart A.D., Greenberg-Dotan S., Tal A.* Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a Double-blind, placebo-controlled study // *Pediatrics*. 2012 Sep; 130 (3). P. 575–580.
49. *Gennaro A., Haeggstrom J.Z.* The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of Disease // *Advances in Immunology*. 2012. vol. 116. P. 51–92.
50. *Scichilone N., Battaglia S., Benfante A., Bellia V.* Safety and efficiency of montelukast as adjunctive therapy for treatment of asthma in elderly patients // *Clinical Interventions in Aging*. 2013, vol. 8. P. 1329–1337.
51. *Dahlin A., Litonjua A., Lima J.J.* et al. Genome-Wide Association Study Identifies Novel Pharmacogenomic Loci For Therapeutic Response to Montelukast in Asthma // *PLoS ONE*. 2015, 10 (6).
52. *Fey C., Thyroff-Friesinger U., Jones S.* Bioequivalence of two formulations of montelukast sodium 4 mg oral granules in healthy adults // *Clinical and Translational Allergy*. 2014. 4. P. 29.
53. *Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L.* et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial // *Clin Exp Allergy*. 2013; 43. P. 36–49.
54. *Dixon A.E., Pratley R.E., Forgione P.M.* et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation // *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128:508–15 P. 1–2.
55. *Boulet L.P., Turcotte H., Martin J., Poirier P.* Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma // *Respir Med*. 2012; 106. P. 651–660.
56. *Gross N.J.* Anticholinergic agents in asthma and COPD // *Eur J Pharmacol*. 2006; 533. P. 36–39.
57. *Княжеская Н.П.* Место пролонгированных холинолитиков при бронхиальной астме // *Справочник клинического врача*. 2010; № 11, с. 32–36.
58. *Kerstjens H.* et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy // *The New England journal of medicine*. 2012; 367. P. 1198–207.
59. *Haldar P., Pavord I.D.* Noneosinophilic asthma: a Distinct clinical and pathologic phenotype // *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119. P. 1043–1052.
60. *Iwamoto H., Yokoyama A., Shiota N.* et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype // *Eur Respir J*. 2008; 31. P. 1379–1380.
61. *Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И.* Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // *Пульмонология*. 2012, 2, с. 102–107.
62. *Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А.* Ожирение и бронхиальная астма // *Лечащий Врач*. 2014, № 4, 5.
63. *Новикова В.П., Эглит А.Э.* Бронхиальная астма и ожирение у детей // *Вопросы детской диетологии*, 2014, т. 12, № 3, с. 46–51.

ДЫШИ. ЖИВИ. БУДЬ ЗДОРОВ

ТАФЕН® НАЗАЛЬ

Будесонид



- Профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов¹
- Профилактика и лечение вазомоторных ринитов¹
- Носовые полипы¹

МОНТЕЛАР®

Монтелукаст



- Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей с 2-х лет^{2,*}
- Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита²
- Предупреждения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой²
- Лечение бронхиальной астмы у пациентов старше 6 лет с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте^{2,**}

Реклама

Краткие инструкции по медицинскому применению препаратов Монтелар® и Тафен® НАЗАЛЬ:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ТАФЕН НАЗАЛЬ®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: будесонид. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Спрей назальный дозированный. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Глюкокортикостероид, для местного применения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов; профилактика и лечение вазомоторных ринитов; носовые полипы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к будесониду или вспомогательным веществам препарата; активная форма туберкулеза легких; период лактации; детский возраст до 6 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Взрослые и дети старше 6 лет: первоначально 2 дозы по 50 мкг будесонида в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 1 дозу в каждый носовой ход 2 раза в сутки или 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки, утром. Поддерживающая доза должна быть самой низкой эффективной дозой, снимающей симптомы ринита. Максимальная разовая доза 200 мкг (по 100 мкг в каждый носовой ход), максимальная суточная доза 400 мкг в течение не более 3-х месяцев. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: В начале терапии в течение короткого периода времени могут наблюдаться следующие явления: ринорея и образование корок на слизистой, носовое кровотечение. Раздражение слизистой оболочки полости носа, чиханье после первого применения препарата, диспноэ, охриплость голоса, свистящее дыхание, боль в полости носа, кровавистые выделения из носа, сухость слизистой оболочки горла.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: МОНТЕЛАР®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Монтелукаст. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки жевательные 4 и 5 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство - лейкотриеновых рецепторов блокатор. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей и взрослых, включая: предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания (от 2-х лет и старше); лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (от 6-ти лет и старше); предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (от 2-х лет и старше). Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита у пациентов в возрасте 2 лет и старше. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 2-х лет (для дозировки 4 мг) и до 6-ти лет (для дозировки 5 мг); фенилкетонурия (для дозировки 4 мг и 5 мг); редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 15 лет (для таблеток покрытых пленочной оболочкой 10 мг). ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: Назначение препарата Монтелар® при беременности и в период лактации возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат Монтелар® принимают внутрь 1 раз/сут, перед сном. Препарат назначается детям под наблюдением взрослых. Для детей от 2 лет до 5 лет: одна жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки, перед сном. Для детей от 6 до 14 лет: одна жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки, перед сном. Для лечения бронхиальной астмы, облегчения симптомов аллергического ринита у детей от 15 лет и взрослых: по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки перед сном. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Головная боль; инфекции верхних дыхательных путей; сыпь; боль в области живота, диарея, тошнота, рвота, панкреатит; повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза, (АСТ); гипертермия. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Рекомендуется продолжать прием монтелукаста и после достижения значимого улучшения. Монтелукаст не рекомендуется применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении бронхиальной астмы пациентам следует применять лекарственные препараты экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционные бета2-адреномиметики короткого действия). Таблетки жевательные содержат краситель красный очаровательный (Allura red), что может вызвать аллергические реакции.

¹ Инструкция по применению препарата Тафен® НАЗАЛЬ. ² Инструкция по применению препарата Монтелар®.

* для детей 2-х лет и старше применяется дозировка 4 мг, 6-14 лет - 5 мг, для детей, старше 15 лет и взрослых - 10 мг. ** для детей 6-14 лет применяется дозировка 5 мг, для детей, старше 15 лет и взрослых - 10 мг.

Дермографическая крапивница:

современные представления о диагностике и лечении заболевания

О. Ю. Олисова, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Кочергин, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Косоухова,

П. В. Колхир¹, кандидат медицинских наук

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

Резюме. В обзоре приводятся современные сведения по диагностике и терапии дермографической крапивницы (ДК). Антигистаминные препараты 2-го поколения являются средствами выбора для терапии ДК. К возможным альтернативным и потенциально эффективным средствам относят омализумаб и фототерапию.

Ключевые слова: дермографическая крапивница, обзор литературы, диагностика, лечение.

Abstract. The overview gives the modern data on diagnostics and therapy of dermographic nettle rash (DNR). 2nd generation antihistamin preparations are choice options for DNR therapy. Omalizumab and phototherapy are considered alternative and potentially effective preparations.

Keywords: dermographic nettle rash, literature review, diagnostics, treatment.

Хроническая крапивница сопровождается появлением зудящих волдырей и/или ангиоотечков в течение более 6 недель. Она может быть спонтанной или индуцированной. К последней относятся симптоматический/уртикарный дермографизм (син. *urticaria factitia*, механическая крапивница, дермографическая крапивница (ДК)), холодовая, отсроченная от давления, солнечная, тепловая, холинергическая, контактная крапивница и вибрационный ангиоотек.

В широком понимании дермографизм — это локальная реакция сосудов кожи в виде полос разного (обычно красного или белого) цвета на месте штрихового механического раздражения кожи. Изменение цвета кожи в месте механического воздействия при дермографизме обусловлено реакцией (спазмом или расширением) артериальных и венозных сосудов кожи.

Говоря о дермографизме по отношению к крапивнице, подразумевается состояние, при котором зуд и волдыри возникают в течение нескольких минут после механического раздражения кожи,

например, тупым предметом или одеждой. Принято разделять дермографизм на уртикарный, т.е. симптоматический с развитием реакции «волдырь—эритема—зуд» в области раздражения кожи, и неуртикарный (белый, красный и черный).

Отдельно рассматривается простой дермографизм, который возникает у 2–5% здоровых лиц в ответ на значительное (среднее и сильное) механическое раздражение кожи в виде эритемы и волдырей в области контакта. Несмотря на отсутствие зуда (важный диагностический признак состояния), реакция может быть достаточно заметной. Предполагают, что такой ответ связан с физиологической гиперреакцией кожи. Лечение в данном случае, как правило, не требуется.

В отличие от простого дермографизма при ДК практически всегда наблюдаются как зуд, так волдыри и эритема, а для появления реакции часто требуется раздражение кожи слабой силы.

ДК считается самой частой формой индуцированной крапивницы с распространенностью 4,2–17% и средней продолжительность около 6 лет. ДК наиболее часто встречается в молодом возрасте, может протекать вместе с другими видами заболевания, например хронической спонтанной крапивницей,

и может приводить к значительному снижению качества жизни.

Как и при других видах крапивницы, патогенез ДК связан с дегрануляцией тучных клеток и высвобождением биологически активных веществ, в первую очередь гистамина, что приводит к симптомам заболевания. В настоящее время предполагается, что к дегрануляции тучных клеток приводит образование антигена («аутоаллергена»), выделяющегося при механической стимуляции кожи, что вызывает образование специфических IgE-антител, направленных против этого антигена. Обсуждается роль IgG/IgM-антител.

ДК, как правило, носит идиопатический характер. В других случаях заболевание может возникать в преходящей непродолжительной форме после приема некоторых лекарств, например пенициллина и фамотицина, при чесотке, мастоцитозе, дерматомиозите, травмах, например от кораллового рифа, в местах укуса/ужаления насекомых.

ДК проявляется в виде типичных волдырей и зуда, повторяющих след раздражающего объекта. Проявления реакции нарастают в течение 5–10 мин после воздействия стимула и разрешаются за 30–60 мин (рис. 1). Иногда пациент может жаловаться на выраженный зуд даже при отсутствии видимых

¹ Контактная информация:
arthate@yandex.ru



Рис. 1. Дермографическая крапивница у молодой девушки



Рис. 2. Дермографометр

высыпаний и отеков на коже. Волдыри могут быть различной формы: продолговатыми, линейными, квадратными, в форме бриллианта и т.п. Часто высыпания появляются в местах трения, сдавления одеждой (например, нижним бельем), при ношении часов, носков, а также вокруг пояса и иногда при купании под душем или при последующем вытирании полотенцем. Прикосновение к лицу, расчесывание, трение слегка зудящих век или губ могут приводить к дермографическому ангиоотеку.

Диагностика

Для подтверждения диагноза необходимо провести провокационный тест. Желательно, чтобы пациент прекратил прием антигистаминных препаратов (АГП) не менее чем за 2–3 дня до исследования.

Для точной диагностики дермографизма применяется откалиброванный инструмент — дермографометр. Он имеет вид ручки со стальным гладким наконечником 0,9 мм в диаметре (рис. 2). Давление на наконечнике можно изменять с помощью поворота винта на верхушке инструмента. Значения шкалы от 0 до 15 равны соответствующим значениям давления наконечника от 20 до 160 г/мм².

С помощью дермографометра осуществляется штриховое раздражение кожи в области верхней части спины в виде трех параллельных линий (до 10 см длиной) с давлением 20, 35 и 60 г/мм² соответственно. Положительный результат в случае ДК будет появляться в области провокации в течение 10–15 мин в виде линейных зудящих волдырных высыпаний и эритемы при давлении 36 г/мм² (353 кПа) или менее. Уртикарная реакция без зуда при провокации 60 г/мм² (589 кПа) или

более свидетельствует о простом дермографизме. Результат оценивается через 10 мин после тестирования.

Когда дермографометр недоступен, тест можно провести, используя любой гладкий тупой предмет, например шариковую ручку или деревянный шпатель (рис. 3). Комбинация зуда, волдыря и эритемы подтверждает диагноз. Недавно был разработан новый прибор для провокационного тестирования — FricTest®. Этот простой и недорогой инструмент позволяет достоверно подтвердить диагноз ДК.

Обзор современных методов лечения

После установления диагноза нужно объяснить пациенту механизм развития заболевания, рекомендовать исключение провоцирующих факторов, таких как механическое раздражение кожи,

и уточнить возможность снижения выраженности стресса, тревожности.

Гистамин — главный медиатор, который участвует в развитии симптомов ДК, поэтому заболевание обычно хорошо поддается терапии антигистаминными препаратами (АГП), как и другие формы крапивницы. Цель лечения — снизить выраженность зуда и высыпаний, насколько это возможно, хотя даже на фоне терапии незначительные эритема и зуд могут сохраняться.

Желательно начинать терапию со стандартных суточных доз неседативных АГП 2-го поколения (препараты выбора), от применения которых в большинстве случаев наблюдается хороший эффект. Schoerke и соавт. отметили улучшение течения ДК у более 49% больных, получающих АГП. Препараты можно назначать на несколько месяцев, если заболева-



Рис. 3. Уртикарный дермографизм при проведении провокационного теста тупым концом шариковой ручки

ние течет длительно, или по потребности при эпизодическом появлении симптомов. Поскольку зуд, как правило, усиливается в определенное время суток, чаще к вечеру, можно рекомендовать прием антигистаминного препарата за 1 ч до его пика, в т. ч. АГП 1-го поколения, обладающих седативным эффектом, таких как гидроксизин. При более тяжелом течении заболевания возможно применение off-label высоких суточных доз АГП (в этом случае препараты назначаются с интервалом 12, а не 24 ч). Может потребоваться комбинация двух и более АГП.

Дополнительный эффект может появиться при добавлении к лечению блокаторов H₂-рецепторов гистамина, таких как ранитидин, фамотидин или циметидин. Тем не менее, эффективность такого лечения показана не во всех исследованиях.

Омализумаб, моноклональные анти-IgE-антитела успешно применяли для лечения больных индуцированной крапивницей, включая ДК, в дозе 150–300 мг. Многие пациенты отметили полное разрешение симптомов заболевания в течение нескольких дней после первой инъекции. Значимых побочных эффектов выявлено не было.

Есть положительный опыт применения кетотифена. В отдельных исследованиях ученые отметили эффективность ультрафиолетового облучения и ПУВА-терапии. Тем не менее, у большинства пациентов улучшение было кратковременным и симптомы ДК возобновлялись через 2–3 дня после прекращения фототерапии.

Lawlor и соавт. не отметили значимого улучшения течения ДК при лечении блокатором кальциевых каналов нифе-дипином.

Эффективность антилейкотриеновых препаратов, циклоспорина и в/в иммуноглобулина, которые применяются при других видах крапивницы, пока неизвестна.

Заключение

Таким образом, ДК может приводить к снижению качества жизни, но не является жизнеугрожающим заболеванием и имеет благоприятный прогноз. Диагноз заболевания выставляется на основании клинической картины и результатов провокационных тестов. При отсутствии видимой причины ДК важно подобрать и продолжать адекватную терапию до наступления спонтанной ремиссии. Препаратами выбора являются АГП 2-го поколения с возможным увеличением их дозы и/или

назначением альтернативного лечения (например, омализумаб, блокаторы H₂-рецепторов гистамина) в устойчивых и тяжелых случаях. Необходимы дальнейшие исследования для разработки патогенетически обоснованных методов лечения ДК. ■

Литература

- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G. W., Church M. K., Ensina L. F., Gimenez-Arnau A., Godse K., Goncalo M., Grattan C., Hebert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Abdul Latiff A. H., Mathelier-Fusade P., Metz M., Nast A., Saini S. S., Sanchez-Borges M., Schmid-Grendelmeier P., Simons F. E., Staubach P., Sussman G., Toubi E., Vena G. A., Wedi B., Zhu X. J., Maurer M. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014; 69: 868–887.
- Донцов П. Г., Урываев Ю. В. Дермография у здоровых: зависимость типов реакций кожных сосудов от силы раздражения // *Рос. физиол. журн.* 2006; 232–237.
- Taskapan O., Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 58–62.
- Breathnach S. M., Allen R., Ward A. M., Greaves M. W. Symptomatic dermographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy // *Clin Exp Dermatol*. 1983; 8: 463–476.
- Silpa-archa N., Kulthanan K., Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 1194–1199.
- Humphreys F., Hunter J. A. The characteristics of urticaria in 390 patients // *Br J Dermatol*. 1998; 138: 635–668.
- Kozel M. M., Mekkes J. R., Bossuyt P. M., Bos J. D. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema // *Arch Dermatol*. 1998; 134: 1575–1580.
- Schoepke N., Mlynec A., Weller K., Church M. K., Maurer M. Symptomatic dermographism: an inadequately described disease // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 708–712.
- Zuberbier T., Grattan C., Maurer M. Urticaria and Angioedema // Dordrecht: Springer. 2010: 1 online resource (156 p.).
- Horiko T., Aoki T. Dermographism (mechanical urticaria) mediated by IgM // *Br J Dermatol*. 1984; 111: 545–550.
- Grimm V., Mempel M., Ring J., Abeck D. Congenital symptomatic dermographism as the first symptom of mastocytosis // *Br J Dermatol*. 2000; 143: 1109.
- Rahim K. F., Dawe R. S. Dermatomyositis presenting with symptomatic dermographism and raised troponin T: a case report // *J Med Case Rep*. 2009; 3: 7319.
- Колхур П. В. Крапивница и ангиоотек. М.: Практическая медицина, 2012.
- James J., Warin R. P. Factitious wealing at the site of previous cutaneous response // *Br J Dermatol*. 1969; 81: 882–884.
- Borzova E., Rutherford A., Konstantinou G. N., Leslie K. S., Grattan C. E. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: a pilot study // *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 752–757.
- Schoepke N., Abajian M., Church M. K., Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism // *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40: 399–403.
- Колхур П. В., Кочергин Н. Г., Косоухова О. А. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы // *Лечащий Врач*. 2014; 25.
- Boyle J., Marks P., Gibson J. R. Acrivastine versus terfenadine in the treatment of symptomatic dermographism — a double-blind, placebo-controlled study // *J Int Med Res*. 1989; 17 Suppl 2: 9B–13B.
- Matthews C. N., Boss J. M., Warin R. P., Storari F. The effect of H₁ and H₂ histamine antagonists on symptomatic dermographism // *Br J Dermatol*. 1979; 101: 57–61.
- Sharpe G. R., Shuster S. In dermographic urticaria H₂ receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H₁ antagonists alone // *Br J Dermatol*. 1993; 129: 575–579.
- Metz M., Altrichter S., Ardelean E., Kessler B., Krause K., Magerl M., Siebenhaar F., Weller K., Zuberbier T., Maurer M. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 154: 177–180.
- Vieira Dos Santos R., Locks Bidese B., Rabello de Souza J., Maurer M. Effects of omalizumab in a patient with three types of chronic urticaria // *Br J Dermatol*. 2014; 170: 469–471.
- Metz M., Ohanyan T., Church M. K., Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria // *JAMA Dermatol*. 2014; 150: 288–290.
- Cap J. P., Schwanitz H. J., Czarnetzki B. M. Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a crossover double-blind trial // *Hautarzt*. 1985; 36: 509–511.
- Logan R. A., O'Brien T. J., Greaves M. W. The effect of psoralen photochemotherapy (PUVA) on symptomatic dermographism // *Clin Exp Dermatol*. 1989; 14: 25–28.
- Lawlor F., Ormerod A. D., Greaves M. W. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine // *Dermatologica*. 1988; 177: 287–291.

Альфакальцидол в лечении остеопороза: влияние на прочность костной ткани, риск падений и переломов

М. И. Шупина¹, кандидат медицинских наук
Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор
Е. Н. Логинова, доктор медицинских наук, профессор
Д. В. Шупин

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрено применение альфакальцидола при остеопорозе у лиц пожилого возраста. Альфакальцидол эффективно повышает минеральную плотность кости, улучшает качество костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, пожилые пациенты, лечение, профилактика, альфакальцидол.

Abstract. Use of alfacalcidol in cases of osteoporosis in elderly people was analyzed. Alfacalcidol efficiently raises bone mineral density and improves osseous tissue quality.

Keywords: osteoporosis, elderly people, treatment, prevention, alfacalcidol.

Важнейшей особенностью остеопороза (ОП) является уменьшение массы кости в единице объема и прогрессивное нарушение микроархитектоники костной ткани, которое довольно длительное время протекает с отсутствием клинических проявлений. Нередко основанием для обращения к врачу, установления диагноза и начала терапии становятся низкотравматические переломы костей, которые развиваются на фоне существенных костных потерь.

Низкоэнергетические переломы, развивающиеся вследствие ОП, сопряжены с острой и хронической болью, дестабилизацией кардиоваскулярной патологии, инвалидизацией, ограничением двигательной функции вплоть до полной иммобилизации, утратой самостоятельности в повседневной жизни, а в некоторых случаях — полной социальной изоляцией. Известно, что общий риск переломов дистального отдела предплечья, позвонков и проксимального отдела бедренной кости в течение жизни сопоставим с риском коронарной болезни сердца [1, 2]. Согласно эпидемиологическим данным, продолжительность госпитализации женщин возрастной группы старше 45 лет по поводу низкотравматического перелома проксимального отдела бедренной кости вследствие остеопороза значительно больше, чем по причине других заболеваний (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, рак молочной железы) [3, 39]. Низкотравматические переломы отнимают больше ожидаемой продолжительности здоровой жизни (повышают показатель DALY (Disability Adjusted Life Year — годы жизни с поправкой на инвалидность)), чем любые онкологические заболевания, за исключением

рака легких. В сравнении с хроническими ревматическими скелетно-мышечными заболеваниями потеря эффективных лет жизни, связанных с низкоэнергетическими переломами, в несколько раз меньше, чем для остеоартроза, но выше, чем для ревматоидного артрита [4].

Наряду с потерей костной массы и соответствующим снижением прочности кости особую роль в повышении риска переломов играют падения. Нужно учитывать, что у пациентов пожилого возраста, особенно с остеопорозом, на фоне эндокринно-иммунной дисфункции возникают снижение общей мышечной массы (саркопения) и слабость произвольных мышц (синдром слабости). Также среди причин возникновения падений можно отметить снижение остроты зрения и сужение полей зрения, нарушения функционирования вестибулярного аппарата. Известно, что более чем у 50% пациентов с остеопорозом имеется саркопения, примерно 25% из них страдают постуральной гипотензией, а у подавляющего большинства ослаблено зрение и частично нарушена способность к передвижению [5].

Вклад саркопии в структуру причин падений лиц пожилого возраста заслуживает отдельного внимания. Дегенеративная потеря мускулатуры, ухудшение качества мышечных волокон, снижение силы сокращения мышц, наряду с ОП, являются причиной немощности пожилых людей, утраты способности к ежедневному самообслуживанию и потери ими независимости [6]. Примечательно, что при саркопии ранее всего происходит ухудшение функционирования быстрых мышечных волокон, ответственных за сохранение равновесия при изменении положения центра тяжести, что, в свою очередь, лежит в основе самопроизвольных падений. Известно, что у пожилых людей через каждые 10 лет частота падений увеличивается на 10% [7]. При этом 5,3% всех

¹ Контактная информация: mshupina@mail.ru

госпитализаций и 90% переломов проксимального отдела бедра обусловлены именно падениями с высоты собственного роста [8, 9]. Важно, что среди факторов риска внепозвоночных переломов падения более значимы, чем снижение минеральной плотности костной ткани само по себе [10–12]. Известно, что выраженность нервно-мышечной недостаточности находится в прямой зависимости от степени минерализации костной ткани [13]. Важно подчеркнуть — несмотря на то, что ОП является фактором риска переломов любых костей, он, не провоцирует возникновение спонтанных переломов. Исключением в данном случае являются только переломы тел позвонков, которые могут развиваться при выполнении привычных действий и нагрузок. Увеличение же с возрастом частоты переломов шейки бедра у пациентов на фоне ОП все-таки объясняется большей склонностью пожилых людей к падениям, риск которых повышается вследствие снижения мышечной массы.

Одним из ведущих факторов, существенно увеличивающих риск развития переломов у лиц пожилого возраста, является дефицит витамина D [14–16]. У пожилых людей с дефицитом витамина D снижена мышечная сила и способность сохранять баланс при передвижении, что может проявляться неустойчивостью походки. Разумеется, такие пожилые люди чаще теряют равновесие и падают [17]. Примечательно, что дефицит D-гормона может наблюдаться даже при нормальном поступлении витамина D. Так в отдельных когортах (больные с нарушением функции почек, тяжелыми заболеваниями гепатобилиарной системы, ожирением или достаточно преклонного возраста) создается целый ряд предпосылок к формированию дефицита витамина D. Нарушение, например, превращения нативного витамина D в D-гормон при тяжелых заболеваниях почек и печени. Депонирование нативного витамина D (как жирорастворимого витамина) в жировой ткани с формированием относительного дефицита циркулирующего D-гормона у лиц с ожирением [18]. Снижение экспрессии рецептора к D-гормону наблюдается у людей пожилого возраста [19]. Помимо этого, последствиями дефицита витамина D являются снижение абсорбции и уровня Ca^{2+} , а также повышение уровня ПТГ в сыворотке крови, нарушение процессов костного ремоделирования и минерализации костной ткани [20, 21]. Повышение активности остеокластов, опосредованное ПТГ, способствует формированию локальных зон резорбции кости и, в последующем, приводит к системной потере костной ткани с развитием остеопении и ОП. В итоге происходит нарушение минерализации скелета [22]. Соответственно, назначение нативного витамина D оказывает положительное влияние на снижение риска падений и, как следствие, переломов [23].

Между тем чрезвычайно важно понимать разницу между стратегией профилактического назначения нативного витамина D пожилым пациентам с дефицитом витамина D и стратегией лекарственной терапии препаратами D-гормона или его аналогами (альфакальцидол), независимо от уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

В последние годы особая роль в терапии вышеописанных состояний отводится D-гормону (кальцитриолу), конечному метаболиту витамина D, который обладает не только выраженным влиянием на обмен кальция, но и рядом других важных биологических функций. D-гормон, вместе с ПТГ и кальцитонином, относится к группе кальций-регулирующих гормонов, важной функцией которых является поддержание в плазме крови физиологического уровня

кальция. За счет взаимодействия с рецепторами витамина D (VDR-рецепторы) в клетках-мишенях, D-гормон вызывает синтез кальций-связывающих белков, которые осуществляют абсорбцию кальция в ЖКТ, его реабсорбцию в почках и последующую фиксацию в скелете. Помимо этого, D-гормон оказывает влияние и на функции скелетных мышц, в которых также имеются специфические VDR-рецепторы.

На сегодняшний день пациент может получить D-гормон посредством приема разных препаратов — например, нативного витамина D, а также альфакальцидола. Оба средства реализуют свое действие через общий биологически активный метаболит — кальцитриол (D-гормон). Причем в организме альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®), метаболизируется до D-гормона только в печени, минуя почки, что может быть важно для пациентов со сниженной почечной функцией [24].

Действие альфакальцидола в поддержании кальциевого и костного гомеостаза осуществляется через взаимодействие с ядерным рецептором витамина D (VDR) в органах-мишенях, прежде всего кишечнике, костях, почках и паращитовидных железах [25, 26]. В условиях дефицита D-гормона, основными эффектами физиологических и фармакологических концентраций кальцитриола являются:

- повышение уровня кальция (Ca^{2+}) в плазме крови за счет стимуляции его абсорбции в кишечнике и реабсорбции в дистальных отделах почечных канальцев;
- снижение содержания ПТГ в плазме крови, которое осуществляется двумя путями: во-первых, вследствие прямого ингибирования генной транскрипции ПТГ за счет связывания с VDR паращитовидных желез, во-вторых, в результате непрямого ингибирования секреции ПТГ за счет повышения концентрации Ca^{2+} в плазме крови [25, 26];
- уменьшение резорбции и увеличение образования костной ткани за счет снижения содержания ПТГ и влияния на Ca^{2+} и фосфатный гомеостаз [27–29].

Особенностью препаратов витамина D является их хорошая переносимость. Прием добавок нативного витамина D пациентами с недостаточностью витамина D и сопутствующими низкими уровнями субстрата 25(OH)D₃ в большинстве случаев может оказаться достаточным. Так, у пациентов с дефицитом витамина D и низким потреблением Ca^{2+} добавки нативного витамина D уменьшают выраженность ОП и частоту невертебральных переломов [30, 31]. Между тем применение нативного витамина D у лиц пожилого возраста может оказаться неэффективным вследствие нарушения метаболизации до D-гормона в почках и снижения чувствительности рецепторов кишечника к D-гормону. В таких случаях коррекция нарушений синтеза, рецепции и активности кальцитриола требует назначения нативного витамина D в дозах, существенно превышающих не только физиологические, но и фармакологические, что может привести к интоксикации витамином D вследствие его депонирования в мягких тканях и длительного периода полувыведения [32–34].

В исследованиях с применением альфакальцидола по сравнению с нативным витамином D, выявлено статистически значимое увеличение минеральной плотности кости (МПК) и уменьшение (более чем в 2 раза) частоты возникновения переломов позвонков [24, 27, 35].

Костные эффекты и безопасность применения 1 мкг/сут альфакальцидола и комбинации витамина D 880 МЕ/сут с Ca^{2+} 1000 мг/сут в терапии пациенток белой расы с пост-

менопаузальным ОП и отсутствием дефицита витамина D оценены в многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании. Через 12 месяцев от начала лечения в группе пациенток, принимавших 1 мкг/сут альфакальцидола, произошло увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на 2,33% (от исходного уровня), а через 18 месяцев — на 2,87% ($p < 0,001$); в группе, принимавшей витамин D и кальций, — только на 0,7%. Причем межгрупповые различия были статистически значимы ($p = 0,018$; $0,005$).

Одним из основных механизмов действия альфакальцидола при ОП является нормализация сниженного синтеза кальцитриола и, соответственно, коррекция мальабсорбции Ca^{2+} путем стимуляции экспрессии рецепторов эстрогенов в костных клетках, опосредованной кальцитриолом. Хотя синтезируемый из альфакальцидола кальцитриол не участвует в регуляции минерализации непосредственно, а скорее увеличивает уровни Ca^{2+} , это не исключает воздействия его на органический матрикс кости или на факторы роста кости. Напротив, к эффектам альфакальцидола можно отнести также повышение секреции кальцитонина и нормализацию разобщенных процессов ремоделирования костной ткани посредством увеличения ТФР- β и остеопротегерина (OPG), что, в свою очередь, определяет ингибирование постменопаузальной продукции цитокинов, резорбирующих костную ткань, особенно ФНО- α , и увеличение выделения ТФР- β , что обеспечивает восстановление ослабленного апоптоза остеокластов и замедление процессов резорбции [13].

Наряду с этим, к настоящему времени накоплены данные, которые могут быть использованы в качестве обоснования преимуществ альфакальцидола перед нативным витамином D в контексте лечения остеопороза. Привлекает внимание и способность альфакальцидола преодолевать резистентность рецепторов к D-гормону и увеличивать их экспрессию [35].

Сравнительный метаанализ эффективности двух режимов терапии — альфакальцидолом и нативным витамином D (14 исследований с общим количеством пациентов 21 268) показал статистически значимое снижение абсолютного риска падений в 3,5 раза при терапии активными метаболитами по сравнению с препаратами нативного витамина D 0,79 (95% ДИ 0,64–0,96) против 0,94 (95% ДИ 0,87–1,01) ($p = 0,049$) [36]. Режим терапии альфакальцидолом в суточной дозе 1 мкг в сутки на протяжении 12–24 недель сопровождался относительным увеличением числа мышечных волокон типа А и их поперечного сечения на фоне незначительного уменьшения доли волокон типа В. При этом время, затраченное пациентами на то, чтобы одеться, статистически значимо уменьшалось [37]. Наряду с этим 24 недели терапии альфакальцидолом пациенток пожилого возраста с дефицитом витамина D способствовали статистически значимому улучшению мышечной силы (изометрической силы разгибания колена) и функциональных возможностей (расстояние, которое они могли пройти за две минуты) [38]. Очевидно, что некоторые патогенетические факторы возрастной саркопении у пациентов с ОП могут быть уравновешены терапией альфакальцидолом — получены клинические данные об эффективности альфакальцидола в аспекте увеличения утраченной мышечной силы [27].

Таким образом, альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) не только эффективно повышает минеральную плотность кости, улучшает качество костной ткани, но и улучшают нервно-мышечную проводимость и сократимость двигательных

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

мышц, а также координацию движений, что в итоге снижает риск развития падений и переломов. Альфакальцидол продемонстрировал преимущество перед нативным витамином D, что обосновывает целесообразность его использования в комплексной терапии ОП и профилактики его осложнений. ■

Литература

1. Kanis J. A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // *Lancet*. 2002.; Vol. 359 (9321): 1929–1936.
2. Pludowski P., Holick M. F., Pilz S., Wagner C. L., Hollis B. W., Grant W. B., Shoenfeld Y., Lerchbaum E., Llewellyn D. J., Kienreich K., Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence // *Autoimmun Rev*. 2013; 12 (10): 976–989.
3. Kanis J. A., Delmas P. D., Burckhardt P. et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease // *Osteoporos. Int*. 1997; 7 (4): 390–406.
4. Johnell O., Kanis J. A., Oden A. et al. Mortality after osteoporotic fractures // *Osteoporos. Int*. 2004; 15 (1): 38–42.
5. Шварц Г. Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы // *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16. № 10. С. 1–10.
6. Dam T. T., Peters K. W., Fragala M. et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2014; 69 (5): 584–590.
7. Tinetti M. E., Speechley M., Ginter S. F. Risk factors for falls among elderly persons living in the community // *N. Engl. J. Med*. 1988; 319 (26): 1701–1707.
8. De Rekeneire N., Visser M., Peila R. et al. Is a fall just a fall: correlates of falling in healthy older persons. The Health, Aging and Body Composition Study // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2003; 51 (6): 841–846.
9. Nevitt M. C., Cummings S. R., Kidd S., Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study // *JAMA*. 1989; 261 (18): 263–266.
10. Järvinen T. L., Sievänen H., Khan K. M. et al. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls // *BMJ*. 2008; 336 (7636): 124–126.
11. Kannus P., Niemi S., Parkkari J. et al. Why is the age-standardized incidence of low-trauma fractures rising in many elderly populations? // *J. Bone Miner. Res*. 2002; 17 (8): 1363–1367.
12. Kannus P., Sievänen H., Palvanen M. et al. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people // *Lancet*. 2005; 366 (9500): 1885–1893.
13. Шупина М. И., Нечаева Г. И. Применение альфакальцидола в лечении остеопороза // *Лечащий Врач*. 2014. № 12. С. 37–40.
14. Mithal A., Wahl D. A., Bonjour J. P. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D // *Osteoporos. Int*. 2009; 20 (11): 1807–1820.
15. Wahl D. A., Cooper C., Ebeling P. R. et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations // *Arch. Osteoporos*. 2012; 7 (1–2): 155–172.
16. Bruyere O., Malaise O., Neuprez A. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women // *Curr. Med. Res. Opin*. 2007; 23 (8): 1939–1944.
17. Ferrari H. A., Willett W. C., Wong J. B. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. 2005; 293 (18): 2257–2264.
18. Compston J. E., Vedi S., Ledger J. E., Webb A., Gazet J. C., Pilkington T. R. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity // *Amer J Clinical Nutr*. 1981; 34: 2359–2363.
19. Ivaska K. K., Gerdhem P., Vaananen H. K. et al. Bone Turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years // *JBM*. 2010; 25: 393–403.
20. Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation // *J. Intern. Med*. 2006; 260 (3): 245–254.
21. Aaron J. E., Gallagher J. C., Anderson J. et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur // *Lancet*. 1974; 1 (7851): 229–233.
22. Shiraishi A., Higashi S., Ohkawa H., Kubodera N., Hirasawa T., Ezawa I., Ikeda K., Ogata E. The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis // *Calcif. Tissue Int*. 1999; 65 (4): 311–316.
23. Holick M. F., Siris E. S., Binkley N. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90: 3215–3224.
24. Richey F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // *Calcific. Tissue International*. 2008; epub ahead of print.
25. Takeda S., Yoshizawa T., Nagai Y., Yamato H., Fukumoto S., Sekine K. et al. Stimulation of osteoclast formation by 1,25-dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: studies using VDR knockout mice // *Endocrinology*. 1999; 140: 1005–1008.
26. Richey F., Ethgen O., Bruyere O. et al. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate // *Osteoporos. Int*. 2004; 15 (4): 301–310.
27. Chambers T. J., Owens J. M., Hattersley G., Jat P. S., Noble M. D. Generation of osteoclast-inductive and osteoclastogenic cell lines from the H-2 KbtA58 transgenic mouse // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 5578–5582.
28. O'Donnell S., Moher D., Thomas K., Hanley D. A., Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls // *J. Bone Miner. Metab*. 2008; 26 (6): 531–542.
29. Larsen E. R., Mosekilde L., Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study // *J. Bone Miner. Res*. 2004; 19: 270–278.
30. Ringe J. D., Schacht E. Potential of alfacalcidol for reducing increased risk of falls and fractures // *Rheumatol. Int*. 2009; 29 (10): 1177–1185.
31. Bischoff-Ferrari H. A., Dawson-Hughes B., Willett W. C. et al. Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis // *JAMA*. 2004; 291: 1999–2006.
32. Watts N. B., Bilezikian J. P., Camacho P. M. et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis // *Endocr. Pract*. 2010; 16 (Suppl. 3. P): 1–37.
33. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int*. 2013; 24 (1): 23–57.
34. Jackson C., Gaugris S., Sen S. S., Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis // *Q. J. Med*. 2007; 100: 185–192.
35. Schacht E., Richey F., Reginster J. Y. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact*. 2005; 5 (3): 273–284.
36. Richey F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // *Calcif. Tissue Int*. 2008; 82 (82): 102–107.
37. Sørensen O. H., Lund B., Saltin B. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium // *Clin. Sci*. 1979; 56 (2): 157–161.
38. Verhaar H. J., Samson M. M., Jansen P. A. et al. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women // *Aging (Milano)*. 2000; 12 (6): 455–460.
44. Ito S., Harada A., Kasai T. et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database // *Geriatr. Gerontol. Int*. 2014; 14 (Suppl. 1): 122–128.
45. Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внесеклетные эффекты // *Эффективная фармакотерапия: Эндокринология. Спецвыпуск 2 (38)*. 2013.

Альфа Д₃ Тева®

Реклама

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ



Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный компонент D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа Д₃-Тева®, способен бороться с остеопорозом¹ и избавлять от его последствий².

Торговое название: Альфа Д₃-Тева®. **Международное непатентованное название:** альфакальцидол. **Лекарственная форма:** капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** витамин - кальциево-фосфорного обмена регулятор. **Показания к применению:** Остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный); остеодистрофия при хронической почечной недостаточности; гипопаратиреоз псевдогипопаратиреоз; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания; гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеомаляция; псевдодефицитный (витамин-D-зависимый) рахит и остеомаляция; синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозогенитальной дистрофией); почечный ацидоз. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата; гиперкальциемия; гиперфосфатемия (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе); гипермагниемия; гипervитаминоз D; детский возраст до 3 лет, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению):** Внутрь. Рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более. Продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально. **Побочное действие:** анорексия, рвота, изжога, боль в животе, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, ощущение дискомфорта в области эпигастрия, запор, диарея, незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сонливость, тахикардия, повышение артериального давления (АД), кожная сыпь, зуд, умеренная боль в мышцах, суставах, гиперкальциемия, незначительное повышение липопротеинов высокой плотности. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии. **Срок годности:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Регистрационный номер:** П N012070/01 и ЛСР-007813/10. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. Информация предназначена для медицинских работников. Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией.

Альфа Д₃-Тева® (альфакальцидол) капсулы имеет следующие формы выпуска: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30.

Рег. Номер: ЛСР-007813/10, П N012070/01, Претензии направлять: ООО «Тева», Москва, ул. Валовая д.35, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36

*Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшение функционирования нервно-мышечного аппарата (Schacht E., Ringe J.D. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int. 2012;32:207–215).

1. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY.: Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures—a comparative meta-analysis. // Calcif Tissue Int., 2005. Vol. 76, pp.176–186

2. Под последствиями остеопороза понимается снижение риска развития переломов. Ringe D., Dorst A., Faber H., Schlacht E., et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol Int.- 2004.- Mar;- N24(2).- P.63-70

FIRE-ALD3-ART-23415-MEDIA-1479-220416

20 лет в России.
Улучшая здоровье
людей, мы делаем
их счастливыми

ТЕВА

Руководящие принципы по выбору гипоаллергенных формул в диагностике и лечении различных патологий*

Таблица

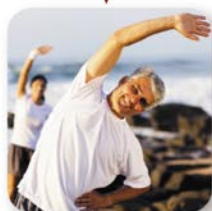
Клинические случаи	DRACMA	ESPGHAN	USA (Boyca et al.)	Australian Consensus
Анафилаксия	Аминокислотные смеси		Нет рекомендаций	Аминокислотные смеси
Острая крапивница или ангиоотек	Смеси на основе глубокого гидролиза белков	Смеси на основе глубокого гидролиза белков или аминокислотные формулы	Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес
АтД/экзема	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Немедленная гастроинтестинальная реакция	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Аллергический ЭоЭ	Аминокислотные смеси	Аминокислотные смеси (при других эозинофильных гастроинтестинальных заболеваниях тоже)	Аминокислотные смеси (гипоаллергенная формула)	Аминокислотные смеси
ГЭР/ГЭРБ	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Энтеропатия, индуцированная белками коровьего молока (БКМ)	Смеси на основе глубокого гидролиза белков	Аминокислотные смеси (тяжелая энтеропатия, осложненная задержкой роста и гипопроотеинемией)	Смеси на основе глубокого гидролиза белков/аминокислотные смеси	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами	Смеси на основе глубокого гидролиза белков	Аминокислотные смеси	Смеси на основе глубокого гидролиза белков/аминокислотные смеси	Смеси на основе глубокого гидролиза белков
Гастроэнтерит и проктоколит, индуцированный БКМ	Смеси на основе глубокого гидролиза белков			Гастроэнтерит: Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте Проктит: Смеси на основе глубокого гидролиза белков
Колики (в тяжелой форме)	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Гипоаллергенная формула	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Запоры/диарея	Смеси на основе глубокого гидролиза белков		Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям < 6 мес Соевая смесь детям > 6 мес Смеси на основе глубокого гидролиза белков — детям > 6 мес, если ребенок отстает в росте
Синдром Гейнера (хроническое легочное заболевание, индуцированное БКМ)	Аминокислотные смеси	Нет рекомендаций		
Задержка в росте	Нет рекомендаций	Аминокислотные смеси (особенно при энтероколите, осложненном гипопроотеинемией и анемией)	Нет рекомендаций	По состоянию
Дети, не отвечающие на исключение приема молока кормящей матерью	Нет рекомендаций	Аминокислотные смеси	Альтернативные смеси Смеси на основе глубокого гидролиза белков/аминокислотные смеси	Нет рекомендаций
Множественная ПА	Нет рекомендаций	Смеси на основе глубокого гидролиза белков/аминокислотные смеси	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций
АтД (тяжелая форма)	Нет рекомендаций	Аминокислотные смеси (особенно если у ребенка есть отставание в росте, анемия и гипопроотеинемия)	Нет рекомендаций	

Д. Ш. Мачарадзе. Лечение пищевой аллергии: современные подходы // *Лечащий Врач*. 2016. № 4.

КОМУ?

Цераксон®
ЦИТИКОЛИН

раствор для приема внутрь в пакетиках



■ Пациентам преимущественно среднего возраста с активным образом жизни



■ Лежачим больным для удобства родственников или лиц, осуществляющих уход (медицина ухода)



■ Пациентам, которым сложно титровать дозу и придерживаться назначенной схемы приема (2-3 раза в день)

■ Пациентам, которым рекомендована доза, кратная 1000 мг

Сокращенная информация по применению: Цераксон® (Сераксон). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07, МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. Показания к применению. Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм

ООО «Такэда Фармэсьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru

Дата выхода рекламы: март 2016



Реклама

Таблица

Лечение синдрома энтероколита, вызванного пищевыми протеинами*

В острых случаях	В хронических случаях
При легкой степени нарушений — прием жидкости внутрь	Исключение причинно-значимого пищевого продукта из рациона
При умеренной и тяжелой степени: 20 мл/кг изотонического раствора в/в	При обезвоживании — внутривенные вливания
Стероиды в/в: метилпреднизолон 1 мг/кг (максимум 60–80 мг)	Если причина — коровье молоко, назначают гидролизат казеина, аминокислотную или соевую смесь
Вазопрессоры — при тяжелой гипотензии	Бикарбонат натрия — при ацидемии
Бикарбонат натрия — при ацидемии	Метиленовый синий — при метгемоглобинемии
Метиленовый синий — при метгемоглобинемии	

Д. Ш. Мачарадзе. Лечение пищевой аллергии: современные подходы // Лечащий Врач. 2016. № 4.

Таблица

Рекомендуемая глюкокортикостероидная терапия при эозинофильном эзофагите*

Глюкокортикостероиды	Возраст, «начальные дозы»
Ингаляционные: Флутиказон (ДАИ)	Дети: 88–440 мкг × 2-4 раза в день (до максимальной дозы для взрослых) Взрослые: 440–880 мкг × 2 раза в день
Будесонид раствор (небула)	Дети (возраст < 10 лет): 1 мг/сут Дети старшего возраста и взрослые: 2 мг/сут. После приема не следует полоскать рот или есть/пить в течение 30 мин
Системные	Преднизолон: 1–2 мг/кг

Д. Ш. Мачарадзе. Лечение пищевой аллергии: современные подходы // Лечащий Врач. 2016. № 4.

Механизмы действия препарата Цель Т на патогенетические процессы, лежащие в основе развития остеоартроза

А. А. Марьяновский, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Рассмотрены подходы к патогенетической терапии остеоартроза с применением препаратов, хорошо изученных в ходе клинических исследований и обладающих доказанной безопасностью длительного применения.

Ключевые слова: остеоартроз, нестероидные противовоспалительные средства, патогенетическая терапия.

Abstract. The article focuses on approaches to pathogenic therapy of osteoarthritis using preparations which were thoroughly studied during clinical trials and which were proven to be safe for long-term application.

Keywords: osteoarthritis, non-steroid anti-inflammatory drugs, pathogenic therapy.

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника занимают первое место по распространенности среди всех заболеваний опорно-двигательной системы. Остеоартроз (ОА) — дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, при котором проявления вторичного (реактивного) синовита, хондрита, остеоита, преимущественно субхондральной костной ткани, и воспалительного процесса в периапартулярных мягких тканях почти постоянно имеют место. Боли в суставах, позвоночнике и околоуставных мягких тканях встречаются более чем у 30% населения земного шара и классифицируются как ревматические болезни. На долю остеоартроза (артроза) приходится 60–70% всех заболеваний суставов, артрозом болеют 10–12% населения, поражение околоуставных мягких тканей составляет 25% первичных обращений к ревматологу.

Частота заболеваний нарастает с возрастом. Наиболее распространенным заболеванием суставов является деформирующий остеоартроз, наблюдающийся в 97% особенно у лиц старше 65 лет. Согласно данным центров по контролю и профилактике заболе-

ваний США (Center for Disease Control and Prevention, CDC), распространенность артрита и хронических заболеваний суставов в разных возрастных группах составляет: 18–44 лет — 19%, 45–64 лет — 42%, старше 65 лет — 59%. После 50 лет артроз встречается у 27,1%, а после 70 лет — у 90% населения. При этом в последние годы отмечается уменьшение возраста начала заболевания. Опрос респондентов старше 40 лет показал, что более половины из них (71%) страдает от болей в суставах в возрасте 40–49 лет, 52,3% констатируют суставные боли и даже у 20-летних они встречаются в 4% случаев.

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных лечению артроза, по мнению ряда авторов, большинству больных (до 75%) лечение не приносит выраженного облегчения, и качество их жизни остается неудовлетворительным. В повседневной практике наибольшее распространение для купирования болей и воспаления получили нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). При медикаментозном лечении остеоартроза необходимо учитывать, что речь идет главным образом о длительном применении препаратов, причем чаще — у старших возрастных групп пациентов. Кроме того, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов повышает риск побочных

эффектов в 3,5 раза. Поэтому растет актуальность поиска новых методов и лекарственных препаратов, предназначенных для терапии ОА, которые не только купировали бы симптоматику заболевания, но и активно действовали на патогенез ОА. К числу таких препаратов, хорошо изученных в ходе клинических исследований и обладающих доказанной безопасностью длительного применения, относится и препарат Цель Т.

Цель Т — многокомпонентный препарат, в который входят минералы, растительные и биологические ингредиенты. Он оказывает хондропротективное и хондростимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее, восстанавливающее и иммуностимулирующее действие. Препарат способствует выработке синовиальной жидкости, тем самым улучшая функциональные характеристики в суставе и обменные процессы в хряще. Цель Т выпускается фирмой «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмБХ» (Баден-Баден, Германия) в виде раствора для инъекций, сублингвальных таблеток и мази. Фирма-производитель рекомендует одновременное или последовательное применение всех трех лекарственных форм препарата.

Лечение препаратом Цель Т относится к патогенетической терапии, так как обладает не только противовоспалительным эффектом, но и направлено

на коррекцию механизмов патологии. Так, органические компоненты обеспечивают восстановление хрящевой ткани, растительные ингредиенты оказывают комплексное противовоспалительное и обезболивающее действие, сера и гидрид кремнезема участвуют в метаболизме хряща, а биокатализаторы активируют клеточное дыхание и окислительно-восстановительные процессы в тканях, тем самым улучшая их регенерацию и нормализуя обмен веществ.

В настоящее время в научном мире признана важная роль субклинического хронического воспаления в патогенезе ОА [16]. Острая стадия воспалительного процесса, как правило, начинается внезапно, в течение нескольких часов, и сопровождается классическими симптомами (покраснением, повышением температуры пораженных структур, отеком и дальнейшим нарушением функций). При этом фиксируется повышение уровня нейтрофилов, а также провоспалительных медиаторов — ИЛ-1 и ФНО- α . Было отмечено, что при развитии ОА отмечается положительная ассоциация повышения уровня ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-17 и ИЛ-18 и поражения хрящевой ткани, что ведет к дальнейшему развитию ОА [15, 17, 18].

Напротив, хроническое воспаление может развиваться в течение длительного времени и продолжаться несколько недель, месяцев и даже лет. Маркеры хронического воспаления (например, С-реактивный белок) могут быть повышены у пациентов с ОА и опосредованы ИЛ-6 — основным цитокином, выделяемым макрофагами [19]. ИЛ-6 также может играть важную роль в процессе ангиогенеза, что является еще одним фактором, влияющим на патогенез ОА [20, 21].

Результат острого воспалительного процесса заключается в устранении действия патогенного фактора и вызванных им нарушений, а также в восстановлении тканей до первоначального состояния. При хроническом воспалении эти процессы могут протекать параллельно, но сустав не возвращается в первоначальное состояние даже после окончания острого воспаления. Кроме того, при хроническом воспалении увеличивается количество макрофагов и лимфоцитарных инфильтратов. Таким образом, хроническое воспаление можно рассматривать как ошибочную попытку со стороны хондроцитов, направленную



Рис. 1. Ферменты ЦОГ и ЛОГ синтезируют медиаторы воспаления и боли

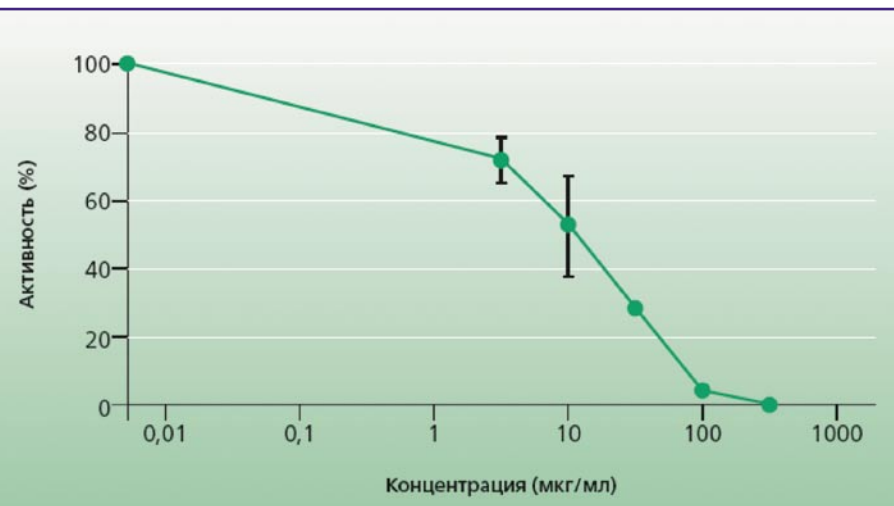


Рис. 2. Ингибирование продукции лейкотриена В4 (модуляция 5-ЛОГ) препаратом Цель Т

на устранение поражения и восстановление тканей.

Некоторые ферменты, например циклооксигеназа (ЦОГ) и липооксигеназа (ЛОГ), являются катализаторами воспалительных реакций, продуцируя медиаторы воспаления и боли. ЦОГ отвечает за продукцию липидных медиаторов (в том числе, простагландинов, простациклина и тромбоксанов) (рис. 1).

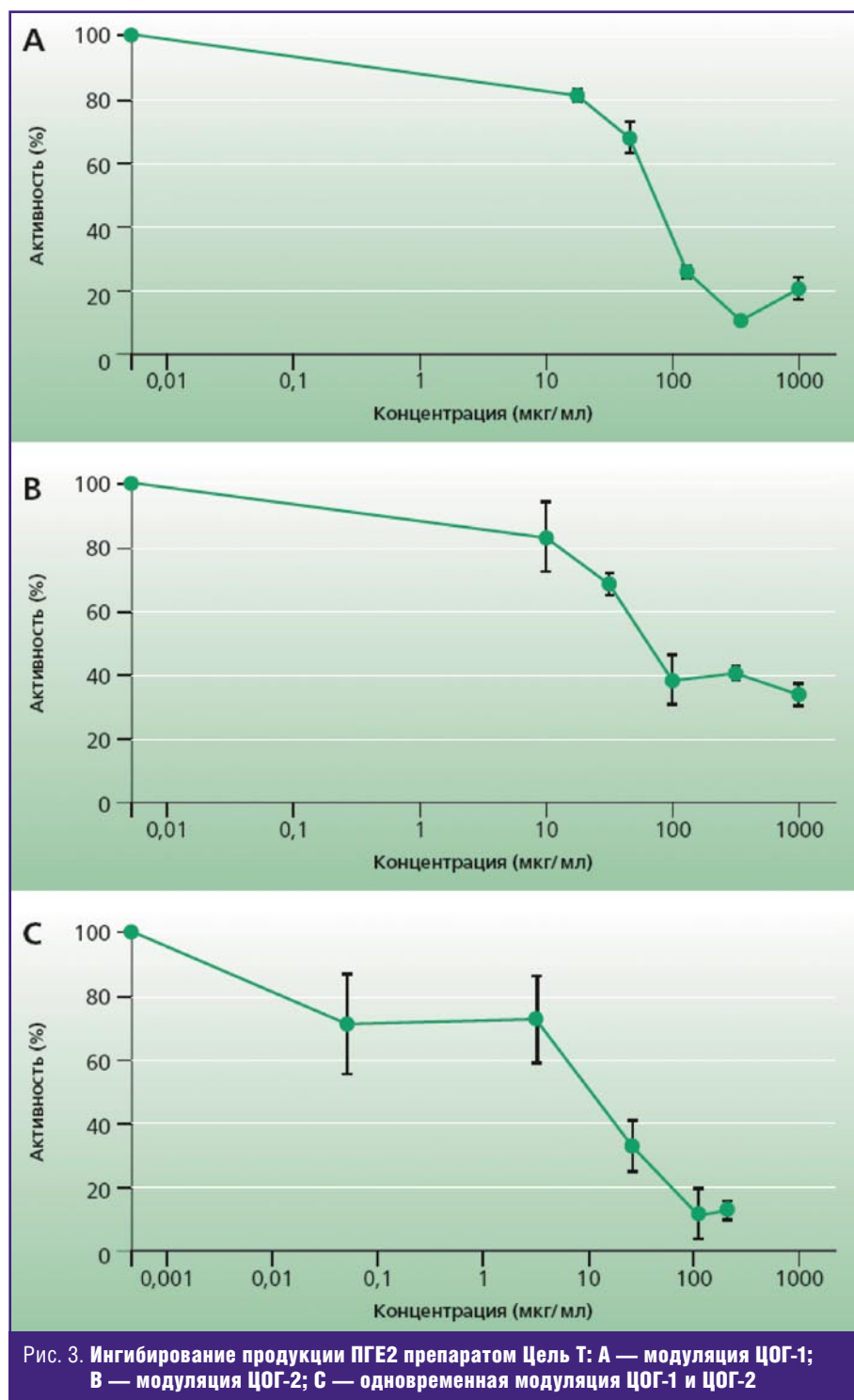
Различают две основные формы циклооксигеназы: ЦОГ-1 экспрессируется в большинстве клеток, а ЦОГ-2 продуцируется воспалительными агентами (такими как цитокины) [22]. Основное количество простагландина Е2 (ПГЕ2) синтезируется из арахидоновой кислоты с помощью фермента ЦОГ-2 и конечных Е-синтаз простагландина [23, 24]. ПГЕ2 является субстанцией с выраженным сосудорасширяющим действием, в резуль-

тате чего жидкость попадает из сосудов в окружающие ткани, приводя к образованию отеков. ПГЕ2 считается основным медиатором воспаления и боли [23, 25].

ЛОГ отвечает за продукцию лейкотриенов, которые являются липидными сигнальными молекулами, синтезированными также из арахидоновой кислоты. В качестве примера можно привести лейкотриен В4 (ЛТВ4), который синтезируется из 5-ЛОГ. Этот лейкотриен привлекает лейкоциты, также участвующие в патогенезе воспалительного ответа.

Помимо прямого участия в патогенезе воспаления, данные медиаторы (простагландины и лейкотриены) в пораженном ОА суставе снижают порог восприятия боли, тем самым усиливая существующий болевой синдром [26].

Традиционно для купирования болевого синдрома в пораженных суставах



назначаются НПВС, действие которых направлено на ингибирование активности ЦОГ. НПВС первого поколения (например, напроксен) были неселективными и ингибировали как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Однако ингибирование ЦОГ-1, широко представленной в разных клетках и вырабатывающей простагландины, защищающие желудок и почки от поражений [22], как предполагается, приводит к развитию серьезных побочных эффектов, характерных для неселективных НПВС. Препараты

второго поколения (например, целекоксиб, вальдекоксиб) селективно действуют только на ЦОГ-2.

Однако ингибирующее действие НПВС на ЦОГ-2 связано с повышением активности 5-ЛОГ (так как в основе данного процесса лежит использование одного и того же субстрата — арахидоновой кислоты) и, следовательно, повышением его доступности для 5-ЛОГ, что приводит к активации продукции лейкотриенов [6]. Усиленная продукция лейкотриенов ведет к раз-

витию язвенной болезни желудка [34], а также увеличению спазмов гладких мышц дыхательных путей и ассоциированных с ними сосудов, повышая риск и частоту астматических приступов [27, 28].

Кроме того, повышение уровня ЛТВ4 ассоциировано с хроническими воспалительными заболеваниями суставов (например, ревматоидным артритом); оно поддерживает воспалительный процесс и разрушение суставных структур при данной патологии [28].

В отличие от обычных НПВС и селективных ингибиторов ЦОГ-2, препарат Цель Т обладает модулирующим действием как на каскады ЦОГ-1 и ЦОГ-2, так и на 5-ЛОГ [6]. Как показывает клинический опыт, подобное двойное ингибирование позволяет купировать боль и воспаление, при этом избегая поражения структур пищеварительного тракта [29]. Двойное ингибирование позволяет избежать сдвига каскада арахидоновой кислоты в сторону усиленной продукции лейкотриенов и поражения слизистой оболочки желудка [28], что наблюдается при ингибировании только каскада ЦОГ.

Проведенные исследования показали наличие у препарата Цель Т и его отдельных растительных ингредиентов выраженного действия на каскады ЦОГ/ЛОГ [6, 8]. В первой работе (R. Jaggi и соавт.) в условиях *in vitro* изучалась способность препарата Цель Т и его компонентов ингибировать синтез ЛТВ4 ферментом 5-ЛОГ и ингибировать синтез ПГЕ2 ферментами ЦОГ-1 и ЦОГ-2. При этом действие препарата Цель Т на каскад ЦОГ оценивали путем инкубации с очищенным ферментом ЦОГ-1 и иммуноферментного анализа для измерения продукции ПГЕ2, а действие на 5-ЛОГ оценивали путем инкубации и иммуноферментного анализа для измерения продукции ЛТВ4. По результатам работы было показано, что препарат Цель Т обладает ингибирующим действием на продукцию ЛТВ4, IC_{50} составляет 10 мкг/мл, а также ингибирующим действием на продукцию ПГЕ2 очищенными ферментами ЦОГ-1 ($IC_{50} = 50$ мкг/мл) и ЦОГ-2 ($IC_{50} = 60$ мкг/мл), ингибируя также синтез ПГЕ2 по данным клеточного анализа ($IC_{50} = 10$ мкг/мл). Также было выяснено, что некоторые растительные компоненты препарата Цель Т сами ингибируют синтез ЛТВ4 ферментами 5-ЛОГ, в том числе экстракты *Arnica montana* ($IC_{50} = 20$ мкг/мл), *Sanguinaria*

canadensis ($IC_{50} = 2$ мкг/мл), *Rhus toxicodendron* ($IC_{50} = 5$ мкг/мл). Сера в составе препарата Цель Т также ингибирует синтез ЛТВ4, по данным исследования, на 45%. Ряд растительных компонентов препарата Цель Т ингибирует продукцию ПГЕ2 ферментами ЦОГ: *Arnica montana* ($IC_{50} = 80$ мкг/мл), *Sanguinaria canadensis* ($IC_{50} = 40$ мкг/мл), *Rhus toxicodendron* ($IC_{50} = 20$ мкг/мл), *Solanum dulcamara* ($IC_{50} = 40$ мкг/мл) ингибируют продукцию ПГЕ2 очищенными ферментами ЦОГ-1. *Arnica montana* ($IC_{50} = 110$ мкг/мл), *Sanguinaria canadensis* ($IC_{50} = 50$ мкг/мл), *Rhus toxicodendron* ($IC_{50} = 20$ мкг/мл), *Solanum dulcamara* ($IC_{50} = 150$ мкг/мл) также ингибируют продукцию ПГЕ2 очищенными ферментами ЦОГ-2.

Таким образом, проведенное в условиях *in vitro* исследование подтвердило наличие у препарата Цель Т двойного механизма ингибирования каскадов 5-ЛОГ и ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Растительные компоненты препарата Цель Т — *Arnica montana*, *Sanguinaria canadensis*, *Rhus toxicodendron* — достоверно ингибируют как 5-ЛОГ, так и ЦОГ-1 и ЦОГ-2 каскады воспалительной реакции. Компонент *Solanum dulcamara* ингибирует активность ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (хотя во втором случае его действие не столь выражено), но не ингибирует 5-ЛОГ.

Отдельное исследование Н. Типон и соавт. [8] было посвящено только оценке действия экстракта *Solanum dulcamara* на синтез простагландинов и индуцированного фактором активации тромбоцитов (ФАТ) экзоцитоза в условиях *in vitro*. Для этого действие экстракта *Solanum dulcamara* изучалось с помощью методов химического анализа. Исследование подтвердило, что экстракт *Solanum dulcamara* характеризуется выраженным противовоспалительным действием, основанным на ингибировании биосинтеза простагландинов и ФАТ-индуцированного экзоцитоза.

К числу других факторов, поддерживающих развитие ОА, относится образование новых кровеносных сосудов, которое является обязательной частью эмбрионального развития, но редко встречается у взрослых организмов, за исключением некоторых попыток организма по реконструкции и регенерации пораженных тканей, как в случае с ОА. Медиаторы воспаления могут прямо или косвенно стимулировать ангиогенез. Воспалительные клетки, отвечающие за этот эффект,

включают макрофаги и тучные клетки, которые присутствуют в синовиальной оболочке при ОА. Макрофаги, как правило, находятся там, где развивается аномальный ангиогенез, например при синовите и опухолях. Ангиогенез может играть важную роль в активации или поддержании воспаления, но не при его запуске. С другой стороны, ангиогенез может быть самоподдерживающимся, поскольку он увеличивает воспалительную клеточную инфильтрацию и тем самым увеличивает число клеток, секретирующих ангиогенные факторы, такие как фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF-1) [20, 21].

Васкуляризация хряща, обычно не имеющего сосудов, костнохрящевого стыка является особенностью развития ОА. При росте человека ангиогенез необходим для нормального эндохондрального окостенения, чтобы закрыть длинные трубчатые кости. Этот процесс опосредован фактором роста сосудистого эндотелия, который секретируют гипертрофированные хондроциты. При остеоартрите рост остеоцитов на границе сустава также происходит в процессе костнохрящевого окостенения. В хрящевое продолжение суставной поверхности проникают кровеносные сосуды, и окостенение начинается от субхондральных структур [20].

Наличие у препарата Цель Т антиангиогенного действия и его отличная переносимость делают его идеальным вариантом для лечения хронического воспаления, наблюдаемого при ОА.

Сангвинарин, алкалоид, выделенный из корня *Sanguinaria canadensis*, является одним из компонентов препарата Цель Т и известен своим антиангиогенным действием: он подавляет базальный и VEGF-индуцированный рост новых сосудов. Согласно исследованиям G. Bassini и соавт. [9, 10], сангвинарин достоверно ($p < 0,001$) ингибирует стимулированное VEGF фосфорилирование протеинкиназы В. Эти данные позволяют предположить, что сангвинарин может являться антиангиогенным средством, полностью устраняя VEGF-индуцированное фосфорилирование протеинкиназы В. Также добавление сангвинарина блокировало ($p < 0,001$) стимулирующее действие VEGF на рост АОС во все исследуемые моменты времени (по результатам пролиферации эндотелиальных клеток через 48, 96, 144 и 192 часа). Это

позволяет утверждать, что сангвинарин является натуральным антиангиогенным средством, непосредственно ингибирующим пролиферативный эффект VEGF на линию эндотелиальных клеток. Этот эффект может быть опосредован путем блокады VEGF-индуцированной активации протеинкиназы В.

Не менее важно действие препарата Цель Т на биохимические и механические характеристики хрящевой ткани. В пораженных остеоартритом суставах происходит дегенерация внеклеточного матрикса хряща [30], который претерпевает биохимические и структурные изменения [31]. За этим следует деградация хряща и прогрессирующее нарушение его биомеханических свойств. По мере дегенерации хряща его функциональные характеристики ухудшаются. Колебания между деградацией и восстановлением являются нормальным явлением в матриксе. Матричные металлопротеиназы (ММП) стимулируются воспалительными цитокинами и продуктами деградации матрикса, что вызывает деградацию старых или поврежденных тканей. Они уравновешены рядом факторов роста, в частности, также ТРФ- β , костными морфогенетическими белками (КМБ), которые аналогично ингибируют действия ММП и, следовательно, вызывают заживление тканей. Эти катаболические/анаболические колебания имеют ключевое значение для целостности здоровых тканей [32, 33].

Когда данный процесс нарушается (по причине непрерывного повреждения тканей, вызванного механическими факторами либо токсинами) или способность организма компенсировать поражения и стимулировать восстановление снижается (в результате либо дефицита факторов роста, либо неспособности реагировать на них, как в пожилом возрасте), это приводит к гиперактивному катаболическому/анаболическому циклу.

Исследования *in vitro* отдельных компонентов и всего препарата Цель Т [11–13] показали, что ингредиенты препарата стимулируют высвобождение ТРФ- β , играющего ключевую роль в восстановлении пораженных тканей, а также обладают хондротективным действием при искусственно индуцированном остеоартрозе коленного сустава.

Таким образом, исследования, проведенные на животных и в услови-

ях *in vitro*, подтвердили комплексный и многоцелевой механизм действия препарата Цель Т, основанный на действии его отдельных компонентов и направленный на:

- модуляцию и ингибирование хронического воспаления [6–8];
- предотвращение васкуляризации хряща и эндохондральных структур [9, 10];
- защиту хрящевой ткани от поражения [11–13];
- изменения в механике хряща [14].

Обнаруженные механизмы действия препарата Цель Т, выпускаемого в различных лекарственных формах (таблетки, мазь, раствор для инъекций), объясняют известный и доказанный эффект препарата (в том числе, в виде монотерапии) при лечении различных форм ОА [1–6]. Этот эффект был показан как в рамках наблюдательных и когортных исследований, так и в рамках рандомизированных клинических контролируемых исследований, в том числе в сравнении с плацебо [1, 34] и селективными ингибиторами ЦОГ-2. Знание особенностей действия данного препарата на патогенез остеоартроза, безусловно, расширяет возможности его использования как в виде монотерапии, так и в составе комплексных схем терапии остеоартроза различной локализации с применением разных классов лекарственных препаратов. ■

Литература

1. Lozada C., del Rio E., Reitberg D., Smith R., Kahn C., Moskowitz R. W. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee // *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (suppl): S1266.
2. Lesiak A., Gottwald R., Weiser M. Skuteczność kuracji preparatem Zeel T w iniekcjach dostawowych okolostawowych i domiesniowych w chorobie zwyrodnieniowej stawow. *Medycyna Biologiczna* 2001; kwiecień-czerwiec zeszyt 2: 30–36 [Effectiveness of the treatment of degenerative joint disease with periarticular, intraarticular and intramuscular injections of Zeel T // *Biological Medicine.* 2001; 2: 30–36.
3. Gottwald R., Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T // *Medicina Biológica.* 2000; 13 (4): 109–113.
4. Wodick R. E., Steininger K., Zenner S. The biological treatment of articular affections — results of a study conducted with 498 patients // *Biologische Medizin.* 1993; 3: 127–135.
5. Hieber F. Intra-articular treatment of osteoarthritis and post-traumatic arthralgia with Zeel // *Fortschritte der Medizin.* 1971; 89 (18): 778–780.
6. Jäggi R., Würzler U., Grandjean F., Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability // *Inflamm Res.* 2004 Apr; 53 (4): 150–157.
7. Birnesser H., Stolt P. The homeopathic preparation Zeel comp. N: A review of the molecular and clinical data // *Explore (NY).* 2007; 3 (1): 16–22.
8. Tunon H., Olavsdotter C., Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis // *J Ethnopharmacol.* 1995; 48: 61–76.
9. Basini G., Santini S. E., Bussolati S., Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation // *Ann N Y Acad Sci.* 2007, Jan; 1095: 371–376.
10. Basini G., Bussolati S., Santini S. E., Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix // *Biofactors.* 2007; 29 (1): 11–18.
11. Schmolz M. Transforming Growth Factor beta (TGF-β): eine neue Regelstrecke für antiphlogistische Therapien? // *Biol Med.* 2000; 29 (1): 31–34.
12. Schmolz M., Heine H. Homöopathische Substanzen aus der antihomotoxischen Medizin modulieren die Synthese von TGF-β1 in menschlichen Vollblutkulturen // *Biol Med.* 2001; 30 (2): 61–65.
13. Stančíková M., Bély M., Švík K., Metelmann H. W., Schmolz M. W., Ištok R., Fano R. Effects of Zeel comp. on experimental osteoarthritis in rabbit knee // *Rheumatologia.* 1999; 13 (3): 101–108.
14. Weh L., Fröschle G. Incubation in preparations as a means of influencing cartilage mechanics: a mechanical study // *Biological Therapy.* 1990; 8 (4): 91–93.
15. Haseeb A., Haggi T. M. Immunopathogenesis of osteoarthritis // *Clin Immunol.* 2013; 146 (3): 185–196.
16. Bonnet C. S., Walsh D. A. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation // *Rheumatology.* 2005; 44: 7–16.
17. Malemud C. J. Anti-cytokine therapy for osteoarthritis // *Drugs Aging.* 2010; 27 (2): 95–115.
18. Fernandendes J. S., Materl-Pelletier J., Pelletier J. P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology // *Biorheology.* 2002; 39 (1–2): 237–246.
19. Pearle A. D., Scanzello C. R., George S., Mandl L. A., DiCarlo E. F., Peterson M. et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 May; 15 (5): 516–523.
20. Walsh D. A., Pearson C. I. Angiogenesis in the pathogenesis of inflammatory joint and lung diseases // *Arthritis Res.* 2001; 3: 147–152.
21. Mentlein R., Pufe T. New functions of angiogenic peptides in osteoarthritic cartilage // *Curr Rheumatol Rev.* 2005; 1: 37–45.
22. Vane J. R., Botting R. M. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action // *Inflamm Res.* 1998 Oct; 47, Suppl 2: S78–87.
23. Park J. Y., Pillinger M. H., Abramson S. B. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases // *Clin Immunol.* 2006, Jun; 119 (3): 229–240.
24. Giuliano F., Warner T. D. Origins of prostaglandin E2: involvements of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in human and rat systems // *J Pharmacol Exp Ther.* 2002, Dec; 303 (3): 1001–1006.
25. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain—an update // *Biol Pharm Bull.* 2011; 34 (8): 1170–1173.
26. Adatia A., Rainsford K. D., Kean W. F. Osteoarthritis of the knee and hip. Part I: aetiology and pathogenesis as a basis for pharmacotherapy // *J Pharm Pharmacol.* 2012 May; 64 (5): 617–625.
27. Pountos I., Georgouli T., Bird H., Giannoudis P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications and side-effects // *IJICMR.* 2011; 3: 19–27.
28. Heller A., Koch T. et al. Lipid mediators in inflammatory disorders // *Drugs.* 1998; 55 (4): 487–496.
29. Leone S., Ottani A., Bertolini A. Dual acting anti-inflammatory drugs // *Curr Top Med Chem.* 2007; 7 (3): 265–275.
30. Espanha M. M. Articular cartilage: structure and histochemical composition // *Acta Reumatol Port.* 2010 Oct-Dec; 35 (5): 424–433.
31. Martel-Pelletier J., Boileau C., Pelletier J. P., Roughley P. J. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008, Apr; 22 (2): 351–384.
32. Aigner T., Soeder S., Haag J. IL-1β and BMPs — interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration // *Eur Cell Mater.* 2006; 12: 49–56.
33. Yasuda T., Poole A. R. A fibronectin fragment induces type II collagen degradation by collagenase through an interleukin-1-mediated pathway // *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 138–148.
34. Lozada C., del Rio E., Reitberg D. P., Smith R., Moskowitz W. Risk-benefit of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee (OAK) // *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (Suppl 2): Abstract THU0441.



Цель Т

Натуральная комплексная терапия артрозов

Комплексный препарат Цель Т, включающий 14 натуральных компонентов, показан для терапии артрозов различной этиологии, спондилоартрозов и плечелопаточного периартрита. Препарат обеспечивает комплексное противовоспалительное действие, питает, ремоделирует и регенерирует суставной хрящ, препятствуя его васкуляризации.

- Достоверно выраженное противовоспалительное, хондропротекторное и регенеративное действие на артрозы различной локализации
- Действенность препарата и его отличная переносимость (в том числе, в сравнении с НПВП) подтверждена при разных видах артрозов
- По своему действию не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2
- Сочетается с другими НПВП и хондропротекторами в комплексных схемах терапии артрозов и других дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, также может использоваться для монотерапии в качестве альтернативы традиционным средствам
- Три разные лекарственные формы позволяют варьировать схему терапии, адаптируя ее к конкретным обстоятельствам и индивидуальным особенностям пациента



-Heel

www.heel.com

Место физической реабилитации в терапии ювенильных артритов

А. В. Мелешкина¹, кандидат медицинских наук

А. В. Бунин

Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Чебышева, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Представлен обзор методов физической реабилитации детей с ювенильными артритами. Приводятся классификация и патогенетические механизмы развития заболевания. Обсуждаются принципы ортопедического режима, методы ортезирования. Ключевое внимание уделяется методам кинезотерапии.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, реабилитация, лечебная физкультура, ортезирование.

Abstract. The article presents review of methods of physical rehabilitation of children with juvenile arthritis. Classification and pathogenic mechanisms of the disease development were given. The principles of orthopedic regime and methods of fitting were discussed. The key focus is on the techniques of kinesitherapy.

Keywords: children, juvenile idiopathic arthritis, rehabilitation, physiotherapy exercises, orthotics.

Ревматология является одной из самых быстро развивающихся специальностей, и успехи в лечении пациентов, в том числе с таким тяжелым заболеванием, как ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), несомненны. Вовремя назначенная адекватная базисная, в том числе и генно-инженерная терапия значительно снижает активность ревматического заболевания, в результате улучшается состояние пациентов, расширяется объем движений в суставах, что позволяет ребенку вести соответствующий возрасту активный образ жизни [1–3]. Тем не менее важное значение при ювенильном идиопатическом артрите имеют реабилитационные мероприятия, направленные как на улучшение функции пораженных суставов, так и на укрепление организма ребенка в целом, повышение его выносливости. Лечебная физкультура (ЛФК), другие реабилитационные мероприятия приучают ребенка к необходимости постоянных занятий, помогают выработать правильный стереотип двигательной активности на всю жизнь. Однако в настоящее время недостаточно методической литературы, посвященной реабилитации детей с ревматическими заболеваниями, имеющаяся литература касается в основном взрослых пациентов, поэтому обсуждение проблемы является актуальным и своевременным.

ЮИА является одним из самых частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость от 2 до 16 на 100 000 детей, у девочек встречается чаще, чем у мальчиков. В Российской Федерации распространенность ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3 [4, 5]. Классификация и номенклатура ЮИА включает выделение семи вариантов течения заболевания (по классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций (League of Associations for Rheumatology, ILAR)):

- 1) системный артрит;
- 2) полиартрит: негативный по ревматоидному фактору (РФ);
- 3) полиартрит: позитивный по РФ;
- 4) олигоартрит: а) персистирующий и б) распространяющийся;
- 5) энтезитный артрит;
- 6) псориатический артрит;
- 7) другие артриты, которые: а) не соответствуют ни одной из категорий или б) отвечают критериям более чем одной категории.

До настоящего времени остается неизвестной этиология ювенильного идиопатического артрита. В основе механизма развития заболевания лежит активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета, вероятно, в ответ на появление чужеродного или на измененный собственный антиген. В результате сложных взаимодействий активированные Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, синовиоциты вырабатывают провоспалительные цитокины, вызывающие каскад патологических изменений с развитием

прогрессирующего воспаления в полости сустава. Неконтролируемые реакции иммунной системы приводят к развитию острого иммунного воспаления с трансформацией его в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур [4, 5].

Суставной синдром является ведущим симптомокомплексом всех форм идиопатического артрита, и, с точки зрения реабилитологии, его следует оценивать как проявление дезадаптации опорно-двигательного аппарата, при котором наблюдаются следующие типовые патоморфологические процессы: воспаление, нарушение кровообращения, дистрофия и дегенерация. В результате данных процессов возникает боль, деформация, ведущие к нарушению функции сустава. Эта патологическая цепочка неизбежно приводит к ухудшению качества жизни и инвалидизации ребенка.

Реабилитация, или восстановительное лечение детей, это процесс, в который включается комплекс мероприятий. Реабилитационные мероприятия направлены на сохранение функциональных возможностей пораженных суставов, стабилизацию патологического процесса. В реабилитации детей имеют значение соблюдение диетических рекомендаций; режима дня, физиотерапевтические методы лечения; рефлексотерапия; санаторно-курортное лечение.

Наша публикация акцентирует внимание на методах кинезотерапии, занимающих центральное место в физической реабилитации детей с ювенильными

¹ Контактная информация:
melashkina.angel@mail.ru

артритами. Под термином «кинезотерапия» мы подразумеваем лечение положением (в т. ч. ортезирование), ЛФК, массаж, мануальные техники, механо- и трудотерапию.

Из общих рекомендаций необходимо отметить, что спать ребенок должен на удобной постели, матрас предпочтителен ортопедический, не слишком мягкий, но и не слишком жесткий. При поражении суставов нижних конечностей, позвоночника может быть использована ортопедическая обувь, но, в любом случае, обувь с жестким задником. Инвалидизация наших пациентов часто обусловлена поражением суставов кисти. Поэтому необходимо с помощью врачей, методистов ЛФК, родителей формировать правильный стереотип движений в лучезапястном суставе для коррекции возможной или уже имеющейся ульнарной девиации в нем. Так, нужно соблюдать прямую ось при выполнении всех движений, в т. ч. при выполнении упражнений ЛФК (положение на ребре ладони), избегать положения кисти в сторону мизинца. Для предотвращения формирования деформаций по типу «лебединой шеи» рекомендуется уменьшение нагрузки на концевые фаланги — т. е. вырабатывается «подушечковый хват», используются утолщенные конусовидные ручки, карандаши.

Одно из ключевых мест в реабилитации детей с поражением опорно-двигательного аппарата занимает ЛФК. В результате воспаления, болезненных ощущений в суставах происходит вынужденное компенсаторное ограничение подвижности конечности и, вследствие этого, гипоксические, а впоследствии и гипотрофические процессы в мышцах [6, 7]. Упражнения позволяют сохранить и восстановить амплитуду движений в пораженных суставах, предупредить развитие мышечной гипотрофии, сохранить силу, выносливость мышц. Физическая активность является доказанным методом профилактики остеопороза, риск которого увеличен у пациентов с ЮИА [8]. Также ЛФК в детском возрасте стимулирует психомоторное развитие, является прекрасным средством отвлечения от болезни, элементом психотерапии.

При проведении ЛФК уровень нагрузки дозируется индивидуально в зависимости от функциональных и возрастных возможностей ребенка. Желательно комплекс упражнений проводить 2–3 раза в день (методистом и обученными родителями). В комплекс обязательно включаются дыхательные упражнения, а также упражнения для формирования правиль-

ной осанки, укрепления мышечного корсета, активации крупных и мелких мышц конечностей.

ЛФК практически не имеет противопоказаний, за исключением периода высокой активности ЮИА, сопровождающегося лихорадкой, другими системными проявлениями процесса, выраженным болевым синдромом, выраженными гуморальными сдвигами. В этой ситуации с целью ранней профилактики формирования контрактур показано проведение т. н. пассивной гимнастики, когда работа с суставами осуществляется инструктором ЛФК или обученным родителем; объем движений в суставах определяется в пределах безболезненного коридора [6]. Пассивная гимнастика может быть необходимой и у детей раннего возраста, если сам ребенок еще не способен выполнять инструкции методиста. Применение этого метода может быть показано в случае активного осложненного увеита у пациентов с ЮИА при необходимости в разработке суставов. По индивидуальным показаниям после выполнения комплекса пассивной гимнастики можно использовать лечение положением с отягощением.

Применяется также лечение положением с использованием отягощений при наличии сформированных контрактур суставов. По методике сустав приводится в «крайнее» положение в направлении ограничения движения и на нем фиксируется отягощение, вектор силы тяжести которого совпадает с вектором, по которому ограничено движение. Время занятия в зависимости от возраста и состояния пациента составляет от 10 до 30 минут 3–5 раз в день. При выполнении данной манипуляции происходит постепенное медленное пассивное растягивание периапартулярного мышечно-сухожильного аппарата, что ведет к улучшению двигательной функции сустава. Однако, по данным детского отделения Научно-исследовательского института ревматологии, использование отягощений (в т. ч. «манжетного вытяжения») хорошо себя зарекомендовало при поражении коленного сустава, однако в остром периоде только ухудшает состояние локтевого сустава [8].

Ортезирование является важным методом восстановительного лечения больных ЮИА, основная цель которого — коррекция патологических девиаций суставов, формирование правильной функциональной их установки. Особенно эффективно использование ортезов в период занятий лечебной физкультурой для удержания и закрепления достигнутых результатов во время разработки суставов.

Режим ортеза и вариант его использования подбираются в каждом случае индивидуально. Практика показывает, что самыми «востребованными» оказываются ортезы для лучезапястных, коленных, голеностопных суставов. При необходимости некоторые ортезы можно одевать на ночь [4, 6].

Рекомендуется ношение «воротника Шанца» при поражении шейного отдела позвоночника. По высоте лечебный воротник должен быть равен расстоянию от нижней до верхней части шеи, то есть до челюсти впереди и до основания черепа сзади. Рекомендуется ношение воротника суммарно от 1,5 до 3 часов в сутки в зависимости от возраста и индивидуальных особенностей ребенка [6].

Определенное значение имеет в формировании хронического болевого синдрома, развитии болевых контрактур миофасциальный компонент. Миофасциальный болевой синдром (МБС) — это миалгия, проявляющаяся локальной и/или отраженной болью, источником которой является миофасциальная триггерная точка (МТТ). МТТ является группа уплотненных, как бы застывших мышечных волокон, в которых имеется зона интенсивной боли [9]. МТТ характеризуется наличием пальпируемого постоянно или не всегда уплотнения («тяж» или «узелок») в пределах мышцы, а также сенсорного расстройства, которое чаще всего проявляется болью. В основе механизма появления МТТ, как считается, лежит раздражение чувствительных нервных окончаний в суставах, мышцах и связках, что ведет к хронизации возбуждения механорецепторов, участвующих в формировании болевого синдрома, возникает физическое и метаболическое напряжение мышцы. Изменяется структура мышечного сокращения, формируются триггерные точки-сателлиты в мышцах, выполняющих компенсаторную функцию. При этом важной частью напряжения является гипоксическое (ишемическое) повреждение. Триггерные точки могут способствовать образованию тендинозов вследствие нарушения динамики мышечного сокращения, локальной перегрузки сухожилия и возникновения в этих участках относительной гипоксии [9, 10]. Этот механизм реализуется и у пациентов с ЮИА: при возникновении локальной боли включается механизм «мышечной защиты», а возникший спазм приводит к снижению двигательной активности. В состоянии гиподинамии создаются условия для ишемизации мышечного аппарата, что является одной из предпосылок развития МБС [9]. Болевой синдром может быть

«отраженным» из спазмированных периартикулярных мышц и сухожилий: так, по нашим наблюдениям, при их расслаблении с помощью мануальных методик боли в области суставов имеют явную тенденцию к уменьшению. Мануальное воздействие на область миофасциальной болевой точки у наших пациентов приводит к выраженному размягчению плотного тяжа, увеличению болевого порога. Также отмечено, что при миофасциальной релаксации в большой доле случаев уменьшается выраженность энтезопатий. С целью коррекции миофасциального компонента болевого синдрома у наших пациентов применяется метод постизометрической релаксации (ПИР), а также мягкие мануальные (остеопатические) техники.

ПИР используется при наличии миалгического синдрома. За счет расслабления спазмированных мышц устраняется ишемический компонент формирования МБС, восстанавливается их кровоснабжение, уменьшается боль. Кроме того, ПИР хорошо зарекомендовала себя при работе с суставами, в которых ограничение движения развилось вследствие как выраженного болевого синдрома, так и безболезненного спазмирования периартикулярных мышц и сухожилий, а также вследствие уменьшения размеров суставной щели. Упражнения выполняются следующим образом: пациент осуществляет движение в сторону ограничения до «барьера», затем фиксирует сустав в этом положении на 1–2 минуты и расслабляет напряжение. Режим занятий подбирается индивидуально, выполняется обученным специалистом.

В случае наличия множественных триггерных точек, при повышенной чувствительности пациента к болевым ощущениям возможно использование остеопатической коррекции миофасциального напряжения. Действия осуществляются легчайшими прикосновениями на уровне мышечных фасций, что дает возможность достигнуть расслабления мышечно-сухожильного аппарата, не причиняя болевых ощущений. Обычно эта техника используется 1–2 раза, после чего пациент переводится на сочетание ПИР + ЛФК для установления положительной обратной связи между собственной работой и достигнутым результатом [6].

Остеопатическая коррекция и техники ПИР применяются как в стадии ремиссии, так и в стадии клинко-лабораторного обострения болезни и позволяют ускорить уменьшение болевого синдрома, улучшение самочувствия и двигательной функции суставов, способствуют профилактике формирования суставных кон-

трактур. К сожалению, данные техники не всегда применимы к мелким суставам кистей и стоп, гораздо лучше они зарекомендовали себя на крупных и средних суставах [6].

Также входит в комплекс реабилитационных мероприятий при ЮИА ручной массаж. Он препятствует нарастанию мышечной гипотонии и гипотрофии, направлен на устранение мышечного дисбаланса периартикулярных мышц. Массаж может быть показан на стадии пролиферативных изменений в суставах вне обострения заболевания. Используются методики, общепринятые в детском возрасте. Область суставов не массируют. Массаж противопоказан при острых синовитах, лихорадочном синдроме, серозитах и висцеритах, гуморальной активности выше I-й степени, а также учитывается наличие общих противопоказаний (острые респираторные вирусные инфекции, заболевания кожи и т. д.).

Механотерапия является одним из методов медицинской реабилитации. Она основана на применении дозированных движений, осуществляемых больными на специальных аппаратах. Метод больше подходит для детей старшего возраста. Противопоказанием для механотерапии являются наличие костного анкилоза, выраженных болей в суставах, резкой слабости мышц, нарушения конгруэнтности сочленяющихся поверхностей костей [11].

Реабилитация и лечение наших маленьких пациентов направлена, в конечном итоге, на обеспечение высокого качества их дальнейшей жизни, адаптацию к условиям быта и будущей трудовой деятельности. Трудотерапия, или «лечение занятием» (occupation therapy), способствует интегрированию в общественную жизнь, социализации детей с ювенильным артритом. Большое значение трудотерапии имеет при поражении мелких суставов пальчиков кистей, позволяя замедлить прогрессирование нарушения их двигательных функций. Рекомендуется лепка, бисероплетение, вязание, игра на фортепиано и т. д. Этот метод полезен и как средство повышения общего и психического тонуса, позволяет использовать игровые методики у младших детей. Получение продукта труда служит стимулом для лучшего выполнения работы, включает элементы соревнования и творчества. Выработанный в процессе трудотерапии правильный стереотип функции кисти закрепляют при выполнении бытовых манипуляций.

В заключение хочется отметить, что, несмотря на все успехи современного медикаментозного лечения ювенильных

артритов, физические методы реабилитации занимают важное место в комплексе ведения пациентов. План реабилитационных мероприятий составляется индивидуально, основываясь на проблемах конкретного пациента, а не только на его диагнозе. Реабилитация должна быть занятием не только врачей и методистов, но и самих пациентов и их родителей. Тактика реабилитационных мероприятий, программа должны составляться совместно с ними, при таком подходе пациент становится центральной фигурой восстановительного лечения и активным участником этого процесса. ■

Литература

1. Конопелько О. Ю., Жолобова Е. С., Розвадовская О. С., Ельяшевич В. Я., Николаева М. Н. Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных с активным ювенильным идиопатическим артритом // Научно-практическая ревматология. 2013, 51 (1): 44–47.
2. Нероев В. В., Катаргина Л. А., Денисова Е. В., Старикова А. В., Любимова Н. В. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей // Научно-практическая ревматология. 2012, 53 (4): 91–95.
3. Михельс Х., Никишина И. П., Федоров Е. С., Салугина С. О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита // Научно-практическая ревматология. 2011, № 1, 78–93.
4. Жолобова Е. С., Шахбазян И. Е., Улыбина О. В. и др. Ювенильный ревматоидный артрит. Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н. А. Гепле, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР, 2011. С. 162–245.
5. Детская ревматология: клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. М.: Союз педиатров России, 2011. 236 с.: ил.
6. Гепле Н. А., Мелешкина А. В., Макарова М. Р. и др. Физическая реабилитация детей с ювенильными артритами: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов: локальное электронное издание. М.: Издательство ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 2014.
7. Милюкова И. В., Евдокимова Т. А. Лечебная физкультура: Новейший справочник / Под общ. ред. проф. Т. А. Евдокимовой. СПб: Сова; М.: Изд-во Эксмо, 2003. 862 с.
8. Шелепина Т. А. Лечебная гимнастика в комплексной терапии у пациентов с ювенильным хроническим артритом // Современная ревматология. 2013, (3): 64–66.
9. Ferguson L. W., Gerwin R. Clinical Mastery in the Treatment of Myofascial Pain. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
10. Naomi Lynn Gerber, Siddhartha Sikdar, Jen Hammond, Jay Shah. Brief Overview and Update of Myofascial Pain. Syndrome and Myofascial Trigger Points // Journal of The Spinal Research Foundation. Spring. 2011, vol. 6, № 1.
11. Физическая реабилитация. Учебник для студентов высших учебных заведений / Под общей ред. проф. С. Н. Попова. Изд. 3-е. Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. 608 с.

Ишемический инсульт у девочки с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом (клиническое наблюдение)

Н. С. Подчерняева, доктор медицинских наук, профессор

Л. Г. Хачатрян¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. О. Костина, кандидат медицинских наук

О. В. Шпитонкова, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Описан клинический случай ишемического инсульта у пациентки 7 лет с системной красной волчанкой, сочетающейся с антифосфолипидным синдромом. Была определена природа неврологических нарушений. Адекватная коррекция антикоагулянтами позволила форсировать репарацию в центральной нервной системе и предотвратить дальнейшие рецидивы тромбоза.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, ишемический инсульт, терапия, антикоагулянты.

Abstract. A clinical case of ischemic stroke in a 7-year-old patient with systemic lupus erythematosus combined with antiphospholipid syndrome is described. The nature of these disorders was determined. An appropriate correction through anticoagulation treatment made possible to speed up the repair of the central nervous system and to prevent further recurrence of thrombosis.

Keywords: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, ischemic stroke, therapy, anticoagulants.

Ишемический инсульт (ИИ) в настоящее время признан одной из ведущих причин инвалидизации и смертности взрослого населения. ИИ — это острое нарушение мозгового кровообращения, приводящее к развитию стойкого очагового неврологического дефицита. До недавнего времени бытовало мнение о том, что случаи возникновения ИИ у детей казуистически редки, между тем согласно данным наиболее крупного канадского регистра (Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry) заболеваемость артериальным ИИ в детском возрасте составляет 2,7 на 100 000 детей в год, при этом 25–30% всех случаев приходится на неонатальный период и 50% случаев на возраст до одного года [1]. По данным В. П. Зыкова и соавт. [2] заболеваемость детей церебральным инсультом в Южном округе г. Москвы составляет 2,14 на 100 000 в год, а распространенность — 6,94 на 100 000, при этом в перинатальном периоде заболеваемость ИИ наиболее высокая и достигает 1 на 4000 новорожденных, что соответствует заболеваемости инсультом взрослых в течение 4–5 десятилетий

жизни. Общая смертность от инсультов в детском возрасте составляет 0,6 на 100 000 [2].

Исход ИИ у большинства детей неблагоприятный: 3–12% детей погибают в остром периоде, у 61–74% детей сохраняются стойкие неврологические симптомы. Повторные эпизоды нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу встречаются в среднем у 8–42% пациентов [1, 3].

Причины возникновения ИИ у детей существенно отличаются от таковых у взрослых, наиболее частыми являются невоспалительные васкулопатии (локальная артериальная диссекция, болезнь моя-моя, лекарственная васкулопатия и др.), первичные и вторичные васкулиты с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), кардиоэмболизм у детей с болезнями сердца, приобретенные и врожденные тромбофилии, метаболические и др. [2, 4].

Среди системных заболеваний соединительной ткани, характеризующихся наличием системного васкулита, наиболее высокий риск развития ИИ отмечается при системной красной волчанке (СКВ), он превышает популяционный в 2–3 раза, и его наиболее высокие показатели наблюдаются у детей в возрасте от одного года до 17 лет и пациентов молодого возраста [5, 6]. Развитие

ИИ при СКВ сопряжено с наличием как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска: мужского пола, молодого возраста, отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям семейного анамнеза, артериальной гипертензии, курения, диабета, гиперлипидемии, нейролюпуса, поражения клапанов сердца, серозита, снижения активности комплемента, выявления аутоантител, приема азатиоприна [7, 8]. Важная роль в генезе ряда нейропсихических симптомов и, в частности, ИИ при СКВ принадлежит антифосфолипидным антителам (аФЛ) [9, 10]. аФЛ — это гетерогенная популяция антител, из которых три группы — волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к β_2 -гликопротеину-1 (анти- β_2 -ГП1) — включены в перечень диагностических критериев антифосфолипидного синдрома (АФС), проявляющегося венозным и/или артериальным тромбозом и/или рецидивирующим синдромом потери плода. Таким образом, АФС представляет собой приобретенную аутоиммунную тромбофилию, которая нередко сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, наиболее часто с СКВ.

В различных публикациях продемонстрировано, что клинические проявления ИИ у детей характеризуются

¹ Контактная информация:
ashdin@mail.ru

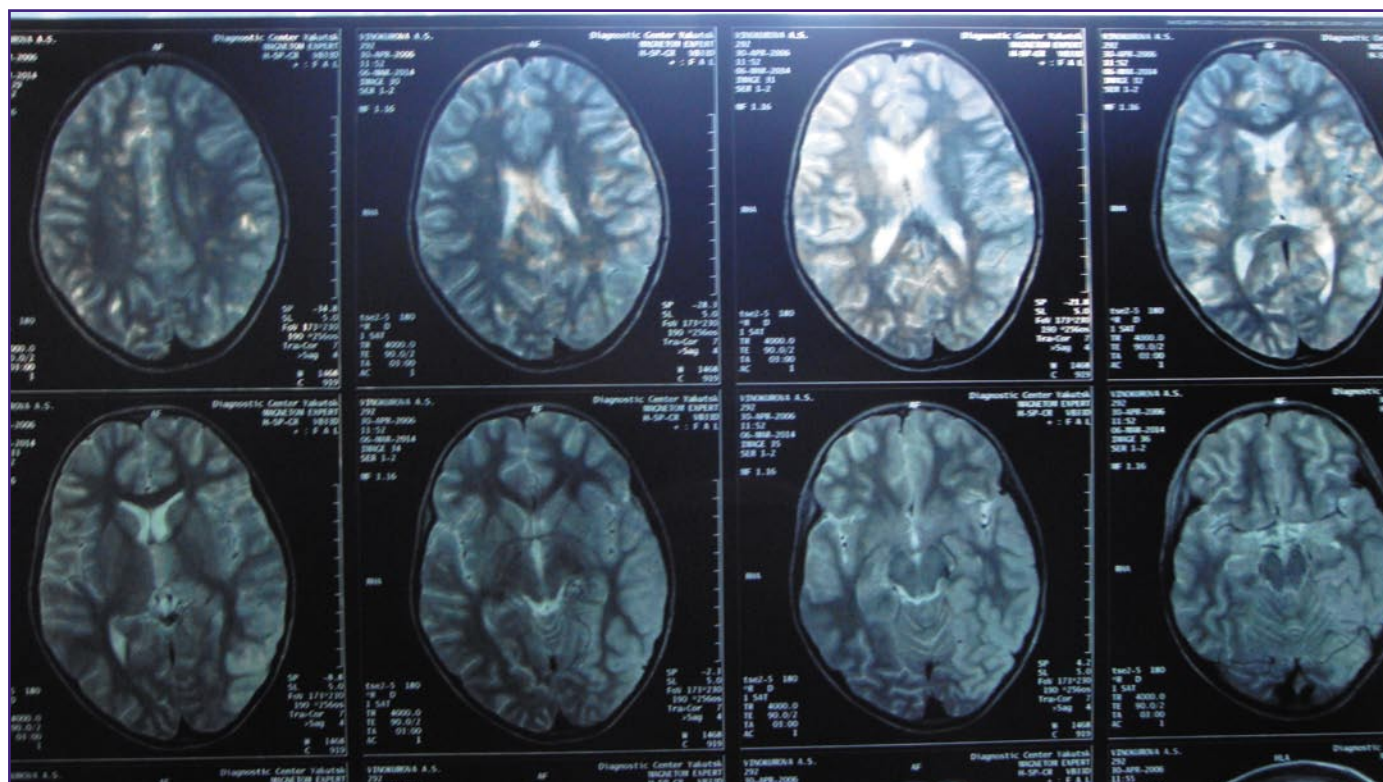


Рис. 1. Картина ишемического очага в височно-теменной области

рядом особенностей. Так, в отличие от взрослых, у них часто отсутствуют такие классические симптомы, как гемипарез, нарушение речи. Частыми проявлениями ИИ у детей наряду с гемиплегией/гемипарезом являются эпизоды сильной головной боли, нарушение сознания, судорожный синдром, центральный парез лицевой мускулатуры, нарушение речи [2, 11]. Указанные клинические симптомы нередко получают неправильную оценку, что определяет ошибочность тактики ведения пациентов и неблагоприятный прогноз.

Следует отметить, что при СКВ трактовка имеющихся у больного признаков поражения нервной системы представляет особенно большие трудности в силу их патогенетической разнородности и чрезвычайного клинического многообразия. Классификация, опубликованная в 1999 г. исследовательским комитетом Американского ревматологического колледжа (American College of Rheumatology, ACR), включала 12 синдромов поражения ЦНС и 7 синдромов поражения периферической нервной системы. Возможные патогенетические механизмы их развития включают тромбоэмболизм, васкулопатию мелких сосудов и, в редких случаях, истинный церебральный васкулит [12]. Кроме того, неврологическая симпто-

матика может быть обусловлена метаболическими нарушениями, инфекцией, побочным действием лекарств, в частности, стероидов, сопутствующей патологией и др. Выбор оптимальной тактики лечения в каждом конкретном случае требует глубокого анализа и комплексного обследования.

С целью демонстрации трудности диагностики и лечения больной СКВ и АФС с поражением нервной системы приводим клиническое наблюдение.

Больная В., 7 лет, поступила в Университетскую детскую клиническую больницу Первого МГМУ им. И.М.Сеченова в апреле 2014 г. с жалобами на нарушение речи, частые головные боли. Ранний анамнез — без особенностей. Наследственный анамнез по тромбозу неотягощен.

Дебют болезни в сентябре 2013 г., когда после ангины появились жалобы на боли в межфаланговых суставах указательного пальца правой кисти, в лучезапястных и левом коленном суставах, фебрильная лихорадка, однократно эпизод тонико-клонических судорог. Наблюдалась по месту жительства с диагнозом «обострение хронического тонзиллита, фебрильные судороги», получала антибактериальную и симптоматическую терапию без положительной клинической динамики.

В феврале 2014 г. девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства, с жалобами на ежедневные подъемы температуры до 39,8 °С, боли в суставах. При обследовании выявлены лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит, в анализах крови — повышение СОЭ до 40–52 мм/ч, лейкопения (лейкоциты $3,8 \times 10^9/\text{л}$), анемия (Hb — 92 г/л). Проводился онкологический поиск, по результатам пункции костного мозга патологии не выявлено. Получила повторный курс антибактериальной терапии (препараты пенициллинового ряда, затем макролиды) без эффекта.

Через месяц в марте 2014 г. на фоне высокой лихорадки отмечались повторные эпизоды генерализованных тонико-клонических судорог с потерей сознания (ребенок находился в сопоре в течение 5 дней). По данным магнитно-резонансной томографии: выраженный отек головного мозга, по результатам электроэнцефалографии — генерализованная эпилептиформная активность.

При лабораторном обследовании выявлены циркулирующий ВА, трехкратное повышение титра аКЛ и анти- β_2 -ГП-I, АТ к ДНК > 200 МЕ/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) 1:1280, лейкопения (лейкоциты $2,8 \times 10^9/\text{л}$), гемолитическая анемия (Hb — 76 г/л)

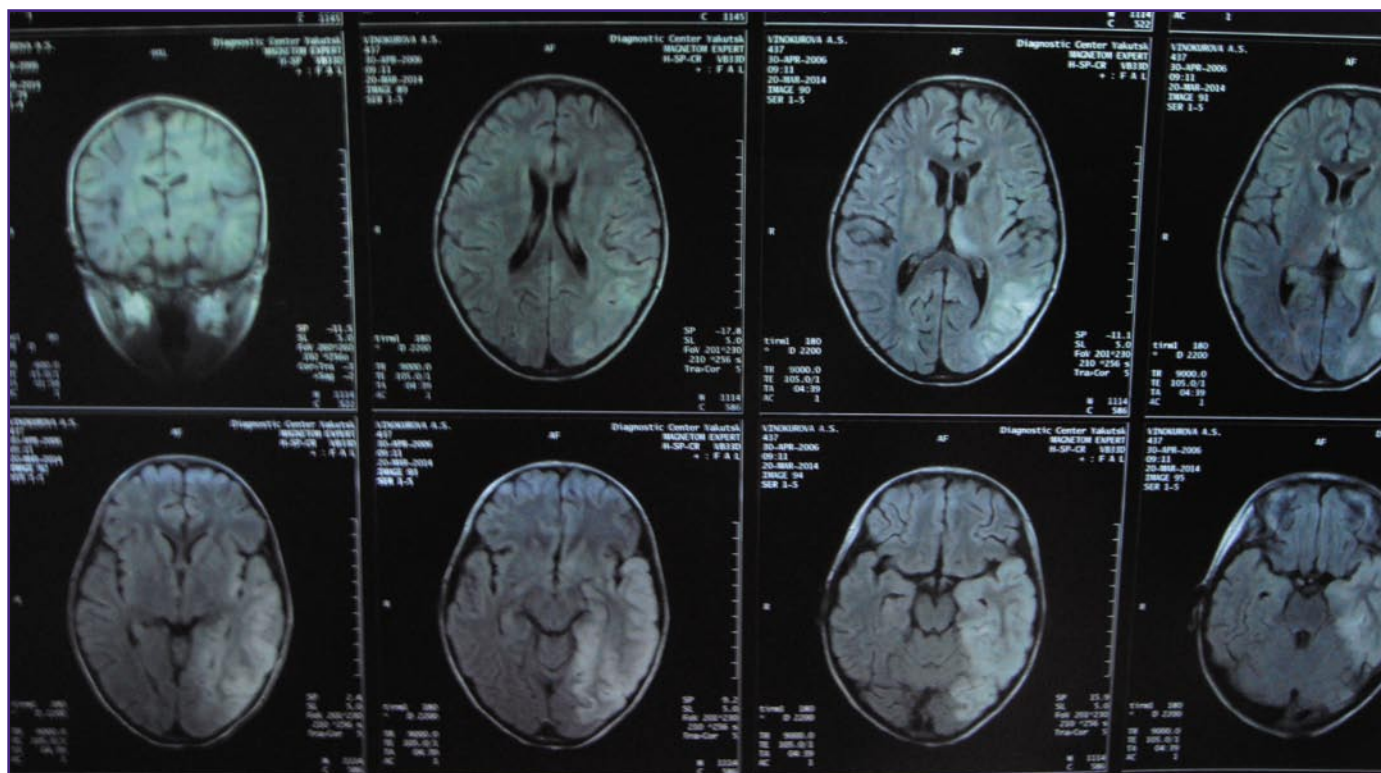


Рис. 2. Картина викарной вентрикуломегалии на фоне атрофии мозга

с положительной пробой Кумбса, повышение СОЭ до 52 мм/ч. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных был установлен диагноз: «Системная красная волчанка, подострое течение, активность 3-й степени, лихорадка, артралгии, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение центральной нервной системы, высокая иммунологическая активность. Антифосфолипидный синдром?». В качестве базисной терапии был назначен Преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут (30 мг/сутки), проведена пульс-терапия Циклофосфаном в/в в дозе 250 мг/сут № 2, получала варфарин в дозе 2,5 мг/сут (МНО 1,7–1,9). Противосудорожная терапия проводилась препаратом вальпроевой кислоты — Депакином хроно в дозе 600 мг/сут (23 мг/кг/сут). В постреанимационном периоде судорожных проявлений не отмечалось. На фоне проводимой терапии состояние девочки значительно улучшилось: купировалась лихорадка, артралгии, явления полисерозита, снизилась воспалительная активность. Доза преднизолона была снижена до 20 мг/сутки, было рекомендовано продолжить лечение варфарином.

В УДКБ была направлена для уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей терапии. В отделение

поступила в марте 2014 г. в состоянии средней тяжести. Ведущими в клинической картине были симптомы поражения нервной системы. В неврологическом статусе: в сознании, контактна, но астенична, периодически «зависает» и становится апатичной, дисфонична, на вопросы отвечает парциально. Черепно-мозговые нервы (ЧМН) — легкая анизокория больше слева, «сглажена» носогубная складка слева, слух и острота зрения без дефицита, дизартрия, девиации языка нет. Когнитивная сфера: объем концентрации внимания снижен, восприятия с высокой латентностью, снижение операционного мышления в виде недостаточности обобщения, сенсорная афазия, память плохая, избирательная, в пространстве и времени ориентирована недостаточно. Двигательная сфера: резидуальная асимметрия объема движения, больше справа, элементы гемипареза, дискоординация, атактический компонент при выполнении статических и локомоторных проб. Вегетативное обеспечение по вагоническому типу. По данным ЭЭГ — мультифокальная симптоматическая эпилепсия. По результатам МРТ (в динамике): нарастающая атрофия в левом полушарии головного мозга, резидуальная вентрикуломегалия. Таким образом, вышеизложенные клинико-инструментальные данные

соответствовали картине резидуальных проявлений ишемического поражения нервной системы вследствие тромбоза в бассейне средней мозговой артерии (рис. 1 и 2).

По данным лабораторного обследования признаков активности СКВ выявлено не было: АТ к ДНК — 24 МЕ/МЛ (норма 0–20 МЕ/мл), АНФ — отр., однако уровни аФЛ в сыворотке крови превышали нормальные значения: аКЛ-IgG — 15 МЕ/мл (норма 0–7), аКЛ-IgM — 24 МЕ/мл (норма 0–10), ВА — положительный.

Данные анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального обследования девочки были расценены как проявления системной красной волчанки высокой степени активности с поражением суставов, серозных оболочек, Кумбс-положительной гемолитической анемией и лейкопенией в сочетании с антифосфолипидным синдромом, клиническим проявлением которого был ишемический инсульт, а лабораторными маркерами — ВА, анти-β₂-ГП I и аКЛ. Обнаружение трех типов аФЛ указывало на возможность рецидива тромботических осложнений.

С целью уточнения степени риска рецидива тромбоза и определения длительности и интенсивности антитромботической терапии и профилактики было

проведено исследование полиморфизмов генов свертывания крови. У девочки выявлены гетерозиготные формы мутаций в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR Ala 222Val CT) и ингибитора активатора плазминогена I (PAI-I (SERPINE) — 675 5G/4G).

Таким образом, поражение нервной системы у данной больной главным образом было обусловлено тромботическим процессом в рамках тромбофилии, обусловленной носительством аФЛ и наличием полиморфизмов генов свертывания крови и являющейся значимым неблагоприятным фактором прогноза у данной пациентки. С учетом этого дальнейшая тактика ведения больной была направлена на улучшение микроциркуляции и предотвращение рецидива тромбоза. Была назначена активная антитромботическая терапия низкомолекулярным гепарином (фраксипарином п/к 0,3 мл/сутки). Помимо этого проводилась сосудистая, нейротрофическая и метаболическая терапия нарушений ЦНС (Актовегин, Кортексин, Вазобрал, Пикамилон, Элькар, Семакс в возрастных дозировках).

При повторной госпитализации через 4 месяца состояние девочки расценивалось как удовлетворительное. Отмечено существенное улучшение неврологического статуса. Сознание — ясное, на вопросы отвечает адекватно, социальный контакт — хороший. Эмоционально-поведенческая сфера — по возрасту, периодически астенические проявления. ЧМН — легкая анизокория слева. Когнитивная сфера — речь: увеличение объема экспрессивной и импрессивной речи, инкрементация объема механической и ассоциативной памяти, однако сохраняются парциальный дефицит сферы мышления, внимания с астеническим компонентом. Вместе с тем девочка учится в массовой школе, объем информации усваивает. Двигательная сфера: тонус ближе к физиологическому, объем движений не ограничен, сохраняются незначительные проявления правостороннего гемипареза в виде пирамидных знаков и утомляемости от физической нагрузки, координаторные пробы выполняет, статические без дефицита, в локомоторных — незначительная дисметрия справа. Тазовые функции: центральная регуляция сформирована, периферическая не нарушена. Вегетативное обеспечение — ваготония. За истекший после последней госпитализации срок судорожных проявлений не отмечалось.

При повторной МРТ головного мозга отмечены проявления перенесенного ишемического инсульта в виде атрофии в височно-теменной области и резидуальной венатрикуломегалии. По данным ЭЭГ умеренно выраженные эпилептиформные изменения ЭА, преобладающие в задних отделах мозга, при гипервентиляции отмечаются фокальные изменения в задневисочной области.

С учетом отсутствия активности патологического процесса доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут (0,3 мг/кг/сут), продолжено лечение варфарином (МНО 1,8–1,9).

Дальнейшее наблюдение девочки в течение полутора лет продемонстрировало полное нивелирование неврологической симптоматики, что еще раз доказало значительные репаративные способности детского мозга при правильной терапевтической коррекции. Последовательное проведение антиромботической профилактики позволило предотвратить возможные новые эпизоды нарушения мозгового кровообращения.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирована сложность трактовки тяжелой неврологической симптоматики, возникшей на фоне высокой клинико-лабораторной активности СКВ, которая проявлялась длительной потерей сознания, рецидивирующими генерализованными тоникоклоническими судорогами и очаговой симптоматикой. Результаты дополнительных исследований позволили определить тип поражения ЦНС в виде ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии и установить факторы риска его развития (наличие аФЛ и полиморфизмов генов свертывания крови). Установление генеза имеющихся нарушений детерминировало корректный объем терапевтических мероприятий, включающих применение прямых, а в последующем и непрямых антикоагулянтов. Этот подход позволил не только улучшить репарацию ЦНС, но и предотвратить возможные рецидивы тромбоза. ■

Литература

1. DeVeber G. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry // Paediatr Child Health. 2000; A17.
2. Зыков В. П., Комарова И. Б., Чучин М. Ю., Ушакова Л. В., Степанищев И. Л. Ишемический инсульт у детей. Учебное пособие. М., 2011. 72 с.

3. Fox C. K., Fullerton H. J. Recent Advances in Childhood Arterial Ischemic Stroke // Curr Atheroscler Rep. 2010; 112, 217–224.
4. Poisson S. N., Schardt T. Q., Dingman A., Bernard T. J. Etiology and treatment of arterial ischemic stroke in children and young adults // Curr Treat Options Neurol. 2014; 16 (10), 315.
5. Holmqvist M., Simard J. F., Asplund K., Arkema E. V. Stroke in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of population-based cohort studies // RMD Open. 2015; 16; 1 (1): e000168.
6. Wang I. K., Muo C. H., Chang Y. C., Liang C. C., Lin S. Y., Chang C. T., Yen T. H., Chuang F. R., Chen P. C., Huang C. C., Sung F. C. Risks, subtypes, and hospitalization costs of stroke among patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study in Taiwan // J Rheumatol. 2012; 39 (8): 1611–1618.
7. Fernández-Nebro A., Rúa-Figueroa Í., López-Longo F. J., Galindo-Izquierdo M., Calvo-Alén J., Olivé-Marqués A., Ordóñez-Cañizares C., Martín-Martínez M. A., Blanco R., Melero-González R., Ibáñez-Rúan J., Bernal-Vidal J. A., Tomero-Muriel E., Uriarte-Isacelaya E., Horcada-Rubio L., Freire-González M., Narváez J., Boteanu A. L., Santos-Soler G., Andreu J. L., Pego-Reigosa J. M. EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of Spanish Society of Rheumatology). Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry // Medicine (Baltimore). 2015; 94 (29): e1183.
8. Ballocca F., D'Ascenzo F., Moretti C., Omedé P., Cerrato E., Barbero U., Abbate A., Bertero M. T., Zoccali G. B., Gaita F. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis // Eur J Prev Cardiol. 2015; 22 (11): 1435–1441.
9. Yu H. H., Lee J. H., Wang L. C., Yang Y. H., Chiang B. L. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study // Lupus. 2006; 15 (10): 651–657.
10. Hawro T., Bogucki A., Krupińska-Kun M., Maurer M., Woźniacka A. Intractable headaches, ischemic stroke, and seizures are linked to the presence of anti-β2 GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus // PLoS One. 2015; 17; 10 (3): e0119911.
11. Mallick A. A., Ganesan V., Kirkham F. J., Fallon P., Hedderly T., McShane T., Parker A. P., Wassmer E., Wraige E., Amin S., Edwards H. B., Tilling K., O'Callaghan F. J. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study // Lancet Neurol. 2014; 13 (1): 35–43.
12. Böckle B. C., Jara D., Aichhorn K., Junker D., Berger T., Ratzinger G., Sepp N. T. Cerebral large vessel vasculitis in systemic lupus erythematosus // Lupus. 2014; 23 (13): 1417–1421.

Комплексная реабилитация пациентов с остеоартрозом крупных суставов

Н. Н. Кораблева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Разработан алгоритм раннего лечения суставного синдрома, принципиальной особенностью которого является циклический подход с акцентом на «опережение». Лечение в соответствии с разработанным алгоритмом позволило снизить стандартную медикаментозную нагрузку при лечении остеоартроза, улучшить функциональные результаты, стабилизировать ремиссию, повысить качество жизни.

Ключевые слова: остеоартроз, лечение, реабилитация, алгоритм, повторяемая ремиссия, релиз-активные антитела к человеческому фактору некроза опухоли альфа.

Abstract. The algorithm of early therapy of joint syndrome was developed whose primary peculiarity is cyclic «in advance» approach. Therapy according to the algorithm allowed to reduce standard drug load in osteoarthritis therapy, improve functional results, stabilize remission and increase quality of life.

Keywords: osteoarthritis, therapy, rehabilitation, algorithm, recurrent remission, release active antibodies to human tumor necrosis factor alpha.

Проблема лечения и реабилитации населения РФ с дегенеративными заболеваниями опорно-двигательной системы (ОДС) продолжает оставаться нерешенной задачей. Увлечение на первых стадиях заболевания медикаментозной терапией, причем в основном противовоспалительной, а затем на поздних стадиях — оперативным лечением связано с тем, что дегенеративной патологией занимаются в амбулаторной системе специалисты, далекие от понимания роли биомеханических связей в здоровье ОДС. Практически повсеместно «симптоматическое» и «базисное» лечение ОДС в рамках ОМС полноценно не восстанавливает функциональную активность, а в долговременной перспективе приводит к прогрессированию дегенеративного процесса. Формально назначенное лечение вызывает большие и бессмысленные затраты бюджетных средств, рождает уверенность пациентов в эффективности только оперативных методов лечения. Существующее мнение, что наиболее прогрессивным и эффективным методом лечения деформирующего артроза является тотальное эндопротезирование пораженного сустава, в еще большей степени мифологизирует эту уверенность населения. К настоящему времени во всем мире накоплен огромный опыт проведения операций артропластики и послеоперационного ведения таких больных. Этот метод широко распространяется и в России [1, 2].

Однако даже при успешном проведении оперативного лечения ОДС, в силу организационных причин, большинство хирургических стационаров, занимающихся эндопротезированием, не имеют возможности для проведения полноценных послеоперационных реабилитационных мероприятий. Как правило, больные вынуждены самостоятельно восстанавливать функцию проблемного сустава, руководствуясь лишь общими рекомендациями лечащего врача при выписке [3]. В связи с этим обширные научные разработки по проблеме реабилитации, посвященные ведению пациентов после операций артропластики крупных суставов, остаются недостаточно востребованными в поликлинической практике, что,

безусловно, сказывается на отдаленных результатах эндопротезирования. Реабилитационные мероприятия, предлагаемые бюджетными ЛПУ, ограничиваются, как правило, занятиями лечебной физкультурой, курсом массажа и ограниченным набором физиотерапевтических процедур [4, 5].

Реабилитация имеет огромное, можно сказать ведущее, значение в дальнейшей жизни людей с дегенеративными заболеваниями ОДС. С помощью реабилитационных мероприятий возможно восстановить трудоспособность пациента и вернуть его к прежнему активному образу жизни, а также предупредить множество осложнений, особенно в геронтологической практике.

Наиболее крупная группа дегенеративных заболеваний ОДС представлена остеоартрозом (ОА) [6, 7].

При ОА в патологический процесс вовлекаются все структуры суставного органа движения: гиалиновый хрящ, связки и околосуставные мышцы, синовиальная оболочка, субхондральная кость, суставная капсула. В научной литературе, посвященной ОА, превалирует мнение о сложном воспалительном генезе гибели хряща в процессе развития дегенеративной патологии суставов, однако полностью игнорируется такая первопричина, как гипотрофия/атрофия и дисбаланс функционирования мышц сегмента с формированием нестабильности сустава и его перемежающейся макро- или микро-неконгруэнтности [6, 8].

По нашим данным, морфология гиалинового хряща при дегенеративных заболеваниях начинает страдать вторично после истощения адаптивных возможностей периартикулярных тканей [8–10].

Данное мнение подтверждается эффективностью адекватного комплексного медикаментозного и немедикаментозного лечения ОА на ранних стадиях заболевания, позволяющего предупредить необратимые изменения гиалинового хряща и увеличить продолжительность активной жизни человека.

Мнение о низкой эффективности консервативного лечения ОА связано с малой эффективностью противовоспалительной терапии в динамике заболевания и отсутствием рациональной реабилитации после проведенного лечения острого периода заболевания. Именно поэтому тотальное эндопротезирова-

ние крупных суставов стало наиболее эффективным методом лечения как за рубежом, так и в Российской Федерации.

Основой реабилитационных мероприятий и в процессе консервативного лечения, и в послеоперационном периоде после артропластики являются комплексные программы, включающие массаж, лечебную гимнастику, лечение термальными водами, различные варианты электротерапии, лазер, вакуумную компрессорную терапию, трудотерапию и многое другое. При этом справедливо считается, что качество реабилитации обеспечивает не менее 50% успеха артропластики, а при консервативном лечении — длительность ремиссии и замедление прогрессирования заболевания [1, 4, 11, 12].

Чрезвычайно важным аспектом лечения, а затем реабилитации хронического суставного синдрома, особенно в геронтологической практике, является обучение пациента бытовым действиям и навыкам. Для многих наших пациентов со стойкими морфологическими изменениями структуры суставов становятся малодоступными простейшие, элементарные движения. Страх и ожидание боли, контрактура или гипермобильность сустава затрудняют ходьбу, повороты в постели, присаживание или вставание со стула и кровати. Такие пациенты нуждаются в групповых и индивидуальных занятиях для восстановления повседневной двигательной активности [6]. Однако практика проведения школ для пациентов с ОА, к сожалению, не оправдала наших ожиданий: на занятия приходят, как правило, одни и те же пациенты, причем не всегда те, для которых школа по-настоящему актуальна. Главный секрет успешной реабилитации — умелое сочетание лечебных и реабилитационных мероприятий с использованием новых и классических методик, основанных на научно подтвержденных данных и истинном желании помочь пациенту. В настоящее время в крупных клиниках успешно внедряется метод ботокс-терапии — использование ботулинического токсина для купирования спастических поражений при ОА и озонотерапии путем введения в спазмированные и болезненные мышцы озуна [13]. Все чаще с высоким эффектом в составе консервативного лечения и реабилитации ОА используется гирудотерапия — лечение пиявками [14].

Лечение патологии ОДС, в т. ч. дегенеративных заболеваний, подразумевает последовательное проведение в начале комплексного консервативного лечения по принципу «от простого к сложному» и в дальнейшем, по показаниям, оперативного лечения, причем в соответствии с тем же принципом: от малоинвазивного к реконструктивному. Консервативное лечение косвенно становится первой, причем паллиативной, стадией хирургического лечения суставного синдрома, целью которого в первую очередь является попытка купирования болевого синдрома и улучшение качества жизни пациента. По мере того как болевой синдром становится невыносимым, больной принимает решение обратиться к хирургическому лечению — эндопротезированию. Формальный подход к лечению суставного синдрома приводит к исключению из схем консервативного лечения реабилитационного периода в качестве самостоятельного и чрезвычайно важного элемента.

Общепринятый арсенал медикаментозных средств в остром и реабилитационном периодах состоит из анальгетиков (чаще всего ацетаминофена), селективных и неселективных пероральных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), локального применения НПВС и капсацина (стручковый перец), внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов и гиалуроновой кислоты, глюкозамина и хондроитинсульфата (ГХК) [1].

Применяемые препараты не всегда безопасны, а их побочное действие может приводить к нарушению состояния «хрупкой» компенсации и вызывать вторичные патологические изменения жизненно важных органов, особенно в пожилом и старческом возрасте. Накопление в последнюю четверть века негативных факторов окружающей среды, некачественные продукты питания, напряжение психоэмоциональной сферы, большая лекарственная нагрузка потенцируют увеличение числа лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В связи с этим перед медицинским сообществом встает задача использования максимально безопасных, но при этом эффективных лекарственных средств, особенно для целей восстановительного лечения и профилактики обострений суставного синдрома в реабилитационном периоде. В своих разработках нами использован препарат Артрофоон. Артрофоон содержит релиз-активные антитела (РА-АТ) к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α) [15, 16]. Артрофоон — противовоспалительный регуляторный препарат, модифицирующий активность лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов к стимулирующему воздействию провоспалительного цитокина ФНО- α . ФНО- α это универсальный, запускающий воспаление фактор, стимулирующий клетки в зоне повреждения с целью локализовать и нейтрализовать повреждающий фактор. При избыточном накоплении ФНО- α в зоне повреждения суставов отмечается чрезмерное воспаление, с разрушением компонентов сустава. Артрофоон снижает чувствительность рецепторов клеток запускающих воспаление, и снимает избыточный компонент развития воспаления. В отличие от довольно однозначного действия известных НПВС, Артрофоон при курсовом приеме обладает выраженным противовоспалительным действием и высоким уровнем безопасности, что делает его идеальным корректором воспаления не только на этапе лечения, но и реабилитации, как профилактического препарата. Многократные курсы лечения не вызывают синдрома привыкания и не искажают эффекты Артрофоона. Это подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями [17–19].

Очевидными преимуществами и привлекательными для современной практической медицины свойствами Артрофоона с клинической точки зрения являются следующие:

- 1) отсутствие токсичности, формирования толерантности, привыкания и пристрастия;
- 2) высокая эффективность, сравнимая с фармакологическими «эталонными» препаратами (диклофенак, селективные НПВС и др.);
- 3) удобное сублингвальное применение;
- 4) оптимальное соотношение высокой терапевтической эффективности с безопасностью применения в клинической практике;
- 5) хорошие фармакоэкономические показатели;
- 6) возможность длительного применения с профилактической целью и для лечения суставного синдрома в стадии хронизации процесса;
- 7) высокая степень безопасности при применении у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Количество таблеток, назначаемое в реабилитационном периоде, зависит от продолжительности и выраженности проявлений заболевания. В тяжелых случаях (3–4 ст. процесса) при выраженном болевом синдроме и синовите назначают 4–6 таблеток в сутки сублингвально, курсом 3 месяца, при более легком течении заболевания (1–2 ст.) по 2 таблетки 2 раза в сутки.

В научной литературе мы не нашли четкой информации и рекомендаций по использованию лекарственных средств в реабилитационном периоде при дегенеративных заболеваниях суставов. В связи с чем, разрабатывая алгоритмы комплексного реабилитационного ведения пациентов с ОА, нами введено понятие фармакорекреации как принципиально необходимой составляющей этого периода. Смысл этого термина и самого лекарственного воздействия на организм пациента в реабилитационном периоде заключается в его «опережающем» действии, направленном на профилактику возникновения патологического воспаления и, как результат, — рецидива заболевания.

На кафедре травматологии и ортопедии Российской медицинской академии последипломного образования разработана и апробирована методологическая концепция тактики ведения больных с дегенеративными заболеваниями крупных суставов. Основой разработанной методики является циклический комплексный подход.

Цель, поставленная при разработке методики, — создание действенных и безопасных алгоритмов лечения и реабилитации больных с дегенеративными поражениями суставов:

- 1) минимизация использования кортикостероидов и НПВС;
- 2) формирование полноценного алгоритма комплексного лечения ОА;
- 3) обеспечение повторяемой безмедикаментозной ремиссии при ОА;
- 4) достижение периода постоянной этапной реабилитации.

Применение разработанного нами алгоритма позволило выделить ряд последовательных стадий восстановительного лечения суставного синдрома. Острому периоду суставного синдрома соответствует первый курс лечебных мероприятий. Статус пациента в этот период оценивается с целью подбора комплекса лечения. Учитывается выраженность болевого синдрома, клинические признаки остроты воспаления, состояние кровообращения заинтересованного сегмента, психоэмоциональное состояние, готовность пациента участвовать в лечебном процессе. Кроме того, учитывается уровень коморбидности пациента, поскольку лечение ОА не должно усугублять состояния жизненно важных органов и систем. В среднем курс лечения занимает 3 месяца. Цель данного периода лечения связана с максимальным купированием болевого синдрома и клинических проявлений ОА. Метод лечения больных с обострением ОА разработан и описан нами ранее [9], и в данной работе не предполагается его подробный разбор. Второй курс лечения проводят при появлении малейших признаков обострения суставного синдрома, но не позднее чем через 6 месяцев даже при отсутствии жалоб со стороны пораженного сустава. Поскольку после первого курса нередко остаются те или иные ощущения суставного дискомфорта, данный период определен нами как подострый период лечения. В этом периоде назначают курс, повторяющий все назначения острого периода, либо проводят корректировку в отношении целесообразности использования и дозы НПВС, вазодилататоров, инъекционных форм хондропротекторов (внутримышечно) и т. д. После завершения второго курса лечения пациент переходит в предреабилитационный период, который характеризуется безмедикаментозной ремиссией более полугода. Тем не менее, при отсутствии жалоб со стороны пациента с ОА, через 6 месяцев после завершения второго курса лечения его вновь повторяют. После чего считаем цикл лечения завершённым и отмечаем переход в реабилитационный период. В зависимости от степени поражения сустава/суставов, возраста пациента, его активности, наличия факторов риска



усугубления суставного синдрома определяем продолжительность периода реабилитации: 1–2 года или пожизненно.

Более поздние стадии заболевания у пациентов, отказывающихся от оперативного лечения, имеют свои особенности, и главной особенностью является формирование индивидуальной схемы фармакорекреации, носящей характер пожизненной. Примером может быть лечение остеопороза или в практике терапевта — гипертонической болезни и т. п. При этом схемы и лечения, и реабилитации содержат в своем составе неизменные мероприятия, которые являются существенными и отказ от которых приводит к потере эффекта лечения и реабилитации (рис. 1). Остальные мероприятия и лекарственные средства носят характер индивидуальных рекомендаций.

Объективные критерии достижения периода реабилитации

- Проведение циклического комплексного лечения острого, подострого и предреабилитационного периодов по схеме кафедры.
- Обеспечение безмедикаментозной ремиссии после второго курса лечения.
- Купирование болевого синдрома при 1–2 ст. полностью, при 3–4 ст. в пределах 1–4 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и не требующего приема анальгетиков.
- Активное и осмысленное участие пациента в оздоровительном процессе.
- Адекватное ведение сопутствующей соматической патологии смежными специалистами.

Базовые реабилитационные мероприятия в перерыве между острым и подострым периодами ОА

Реабилитационные мероприятия в этом периоде зависят от возможностей пациента и состояния его костно-мышечной системы (КМС).

Поскольку болевой синдром в большей или меньшей степени купирован в результате первичного курса лечения, основой этого периода является корректная аккуратная лечебная физкультура с обязательным контролем инструктора. В этом периоде пациента обучают релаксирующим упражнениям, упражнениям на координацию. В этом периоде у пациента формируют критичное состояние комплаентности, причем по отношению как к лекарственной, так и симптоматической терапии.

ОА нередко в пожилом возрасте сочетается с остеопорозом, в связи с чем необходимо минимизировать или исключить длительные вертикальные и физические нагрузки, а также упражнения на гибкость и «скручивание», которые могут приводить к перестроечным переломам, особенно в зоне эпифиза.

В течение всего цикла лечения (три курса) Артрофоон должен назначаться в комплексной медикаментозной терапии. Схемы назначения препарата зависят от выраженности патологического процесса, активности болевого синдрома. Неудовлетворенность результатами часто применяемого такого метода лечения, как внутрисуставное введение кортикостероидных препаратов (Кеналог, Дипроспан), и подчеркнутый клинический эффект оптимизации лечения суставного синдрома при одновременном применении Артрофоона заставили исследователей провести сравнительное изучение эффективности комбинированной локальной суставной терапии (ЛСТ) и Артрофоона.

Анализ двух групп больных, которым в качестве основного лечения была выбрана ЛСТ, но второй оно было дополнено, после внутрисуставного введения Дипроспана, Артрофооном, показал безусловное усиление эффекта комплексного лечения [20].

Оценку качества терапии проводили с учетом изменений напряженности боли, окружности сустава, объема движений в пораженном суставе. Анализировали динамику индекса WOMAC, выраженность и продолжительность ремиссии, частоту повторных внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов. Проведенное 6-месячное исследование показало достоверно более выраженные положительные изменения в группе больных, которые помимо ЛСТ получали Артрофоон, в отличие от пациентов контрольной группы, не получавших препарата. Отличия проявлялись в том, что у пациентов основной группы, принимавших после ЛСТ Артрофоон, были отмечены: уменьшение боли, припухлости, увеличение объема движений сустава при оценке эффективности лечения по WOMAC. Выявлено снижение потребности пациентов в НПВС в группе принимавших Артрофоон. За 6-месячный период после ЛСТ приемом НПВС воспользовались только 10 пациентов из 20 основной группы больных, принимавших Артрофоон (50%), в то время как среди пациентов контрольной группы, не принимавших Артрофоон после ЛСТ, число больных, которым потребовалось назначение НПВС, составило 14 человек (70%). Чрезвычайный интерес представляют данные эффективности Артрофоона на этапе реабилитации после оперативных вмешательств на суставах. Было проведено изучение эффективности Артрофоона после эндоскопических вмешательств: менискэктомии по поводу травматических повреждений или на фоне дегенеративных изменений сустава, причем исследователям удалось изучить две группы с применением в послеоперационном периоде монотерапии Артрофооном и без него [21].

Исследование, проведенное в условиях послеоперационной монотерапии Артрофооном, неопровержимо доказало эффективность препарата в отношении образования послеоперационного синовита: на 5-й день после артроскопической менискэктомии и приема Артрофоона гиперэкссудация отмечалась в 2,4 раза реже, чем в группе пациентов, не принимавших Артрофоон. На 10-й день в группе, принимавшей препарат, синовит не отмечен ни у одного пациента, в то время как в контрольной группе гиперэкссудация выявлена в 18,1% случаев. В реабилитационном периоде действие Артрофоона проявляется быстро, в процессе приема больные отмечают

исчезновение утренней скованности, уменьшение ощущения отека сустава, улучшение качества жизни вследствие возможности увеличить дистанцию ходьбы.

В последние годы одним из популярнейших направлений в лечении больных с остеоартрозом крупных суставов стало эндопротезирование. Однако разработке методов и схем послеоперационной лекарственной терапии не придается необходимого значения (не оказывается должного внимания) (в разрезе) в аспекте оптимизации реабилитации пациентов с эндопротезом. Тем не менее следует отметить, что в литературе появились данные научно-клинических исследований по разработке безопасных методов фармакотерапии послеоперационного алгического синдрома, способствующих ускорению восстановительного периода после тотальной артропластики. Я. В. Руденко и соавт. оценили клиническую эффективность препарата Артрофоон после тотального эндопротезирования крупных суставов [22]. Было выявлено, что в группе пациентов, принимавших Артрофоон, лучших результатов было больше, чем в контрольной группе больных, не получавших Артрофоон. Более того, среди принимавших Артрофоон не отмечено ни одного случая ухудшения, в то время как в контрольной группе было двое таких больных из двадцати. Ни в одном случае среди пациентов, которые принимали Артрофоон, не было отмечено побочных эффектов.

Таким образом, использование Артрофоона в лечении ОА повышает результативность терапии, в том числе после оперативного лечения суставов. Обеспечение эффекта лечения достигается путем комбинирования Артрофоона с другими противовоспалительными средствами для усиления противовоспалительного и анальгетического эффекта, минимизации применения других препаратов и для предупреждения осложнений, вызванных этими препаратами. Наиболее часто Артрофоон сочетают с хондропротекторами, что в значительной степени повышает эффективность и безопасность лекарственной терапии суставного синдрома [23].

Основной точкой приложения хондропротекторов является структурный компонент хрящевой ткани. Путем воздействия на обмен этих веществ хондропротекторы регулируют обменные процессы в хряще, замедляя их разрушение и активируя их регенерацию. Применение хондропротекторов преследует цель — нормализовать белковый состав хряща, ускорить его восстановление после повреждений или остановить процесс его разрушения. Комплексное применение хондропротекторов и Артрофоона оказывает мягкое метаболическое и противовоспалительное действие на компоненты сустава на протяжении всего курса лечения и реабилитации с развитием снижения проявлений суставного синдрома и повышения качества жизни.

Чрезвычайно важным является аспект обучения пациента ортопедическому поведению в острый период. В этот период необходимо ограничивать все движения, повышающие нагрузку на сустав. Полностью исключают подъем и ношение тяжестей. Женщинам рекомендуют отказаться от обуви на каблуках выше 3–4 см. При гонартрозе больному рекомендуют сидеть на высоких стульях. Подниматься из сидячего положения необходимо с опорой на руки, сдвинув центр тяжести на край стула. Это облегчает процесс подъема и снижает нагрузку на сустав. Осознание пациентом наличия у него заболевания остеоартрозом и понимание правил поведения позволяет не бояться этого диагноза и жить полноценной жизнью. При ОА нижних конечностей пациентам следует избегать фиксированных поз, затрудняющих кровообращение в больных суставах. Такими позами являются,

например, положение сидя на корточках, сидение на низком диване или в кресле. Необходимо чередовать периоды физической активности с периодами отдыха. В остром периоде противопоказана длительная ходьба без перерыва. Через каждые 20 минут вертикальных нагрузок целесообразен отдых в положении сидя.

Лечебная физкультура в остром периоде также имеет свои особенности. Лечебная физкультура, безусловно, должна носить индивидуальный характер, учитывающий как тренированность данного конкретного пациента, так и особенности его коморбиды. Упражнения необходимо выполнять в положении сидя или лежа медленно и плавно, с постепенным увеличением амплитуды движений. Резкие движения и упражнения, вызывающие выраженные болевые ощущения, исключают. Основным принципом, которого должен придерживаться пациент, являются постепенность и регулярность занятий. Занятия в остром периоде проводят с несколькими заходами в течение дня, но непродолжительно. Интенсивность физической нагрузки и частота повторений определяются субъективными ощущениями — выраженностью болей. Занятия должны создавать ощущение легкой усталости. Если при выполнении физических упражнений возникла и продолжается длительное время боль в суставе, необходимо уменьшить число повторов. Оптимальным для острого периода суставного синдрома являются занятия лечебными упражнениями в бассейне с теплой водой, например, аквааэробикой. Поскольку в воде вес тела уменьшается более чем в 5 раз, движения в суставах будут менее травматичными. Следует отметить, что возрастных ограничений для занятий лечебной гимнастикой нет. Помимо положительного влияния на симптоматику ОА, физическая нагрузка способствует укреплению сердца, сосудов и костей.

В конце острого периода рекомендуют размеренную (не быструю) ходьбу по ровной местности в умеренном темпе, по показаниям, в бандеже или с использованием средств поддержки, что является хорошим способом укрепления и поддержания мышечного тонуса. Рекомендуют ежедневные прогулки продолжительностью 30 минут. Регулярные адекватные физические нагрузки в 3–4 раза увеличивают потребление хрящом питательных веществ, находящихся в синовиальной жидкости, оказывают положительное влияние на мышцы и кровообращение. Регулярные занятия укрепляют мышцы пораженного сегмента, что в свою очередь формирует мышечный корсет и улучшает опорную функцию конечности.

Следует отметить целесообразность у большинства пациентов в остром периоде использования ортезов. Как известно, квалифицированно подобранный ортез позволяет в значительной степени уменьшить болевой синдром при поражении суставов, разгрузить и нормализовать функцию пораженного сегмента.

В подостром периоде целесообразно включение в комплекс лечебных мероприятий — ручного массажа и/или электростимуляции гипотрофированных мышц (в ходьбе).

Эффективность массажа трудно переоценить: будучи научно обоснованным методом, он восстанавливает физическую работоспособность, улучшает функциональное состояние нервно-мышечного и суставно-связочного аппарата, позволяет снять рефлекторный мышечный спазм, активизировать кровообращение в тканях суставов, ликвидировать лимфотенотический стаз и нормализовать внутрисуставное давление. Под влиянием массажных процедур повышается эластичность, тонус мышц, сократимость, купируется мышечная атрофия.



Успешное завершение лечения предполагает жизнь пациента на уровне приобретенных морфологических изменений сустава без признаков их прогрессирования.

Критерии достижения реабилитационного периода для пациента с ОА

1. Боль отсутствует или периодически составляет менее 4 баллов по ВАШ.
2. Средства поддержки (трость, ходунки) используются только при выраженных (рискованных) нагрузках.
3. Наличие состоятельной когнитивной деятельности пациента.
4. Признаки стремления к независимой жизни.
5. Адекватное лечение сопутствующей патологии.

При достижении стойкой реабилитации проводятся базисные мероприятия предупредительного характера (рис. 2), основу которой составляют:

• Фармакорреабилитация:

- Артрофоон;
- глюкозамин-хондроитиновый комплекс (ГХК) (например, Терафлекс);
- по показаниям, при запущенных формах суставного синдрома, курсами могут быть назначены: витамины группы В (Мильгамма), ферменты (Вобэнзим, Панкреатин), миорелаксанты (Сирдалуд), препараты, улучшающие сегментарное кровообращение (преимущественно: мужчинам вазодилататоры — Трентал, женщинам венотоники — Венарус);
- адекватная медикаментозная терапия сопутствующей патологии.

• Нефармакологическая реабилитация (проводится пожизненно) включает:

1. **Обучение пациента.** Включает несколько правил, которые обязательно должны быть доведены до каждого пациента:
 - ограничение чрезмерных специфических физических нагрузок, к которым относят подъем и ношение грузов, монотонный труд, длительное вынужденное положение, нефизиологическое состояние нагрузочных суставов;
 - использование поддерживающих и разгружающих средств при передвижении (трость, костыли, ходунки, серийная ортопедическая обувь, индивидуальные супинаторы);
 - формирование «правильного» стереотипа походки [11].

2. ЛФК по индивидуально откорректированным схемам с использованием умеренных растяжек, резинового эспандера лыжника и гантелей. Затем проводят занятия на специальных тренажерах и механотерапию, помогающие усилить положительные тенденции реабилитации, эффективно стимулируя мышечную систему и суставной аппарат. По показаниям — аэробные нагрузки и аквааэробика.

— Тепловые методы лечения (при отсутствии противопоказаний): чрескожная электрическая миостимуляция при малой эффективности ЛФК.

— Контроль массы тела.

— Кинезиотерапия, глубокий миофасциальный массаж.

— Физические упражнения выполняются интенсивно два-три раза в неделю по 40–60 минут и должны быть направлены, в первую очередь, на укрепление мышц и увеличение объема движений в суставах. Характер и объем нагрузок выполняемых физических упражнений чрезвычайно важны и должны контролироваться правильно обученным медицинским персоналом или непосредственно лечащим врачом. Оптимальным являются физические нагрузки по индивидуально подобранным схемам с использованием растяжек, резинового эспандера лыжника и гантелей. При отсутствии противопоказаний целесообразна аквааэробика.

— Оптимальными являются занятия в центрах типа центра Бубновского, но большинству пожилых пациентов курсовое посещение коммерческих центров — недоступно.

3. Использование ортезов при нагрузках и, по показаниям, — коррекция укорочения конечности, варусной или вальгусной деформации нижней конечности.

4. Дополнительное лечение:

— адекватное лечение сопутствующей патологии, в т.ч. региональной лимфопатической недостаточности (гирудотерапия, пневмо- и лимфодренаж);

— психологическая реабилитация.

Каждому пациенту необходим ежегодный контрольный осмотр ортопеда.

Обязательным считаем тщательное заполнение лечащим врачом медицинской документации и даваемых рекомендаций. При обращении пациента за консультативной помощью врач-консультант как специалист «разового» посещения должен в ограниченном отрезке времени сориентироваться относительно не только профильного заболевания и получаемого лечения, но и сопутствующей патологии.

На кафедре травматологии и ортопедии ГБОУ ДПО РМАПО накоплен большой опыт применения препарата Артрофоон, который занимает ведущее место в схемах и алгоритмах комплексного лечения дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. При этом многолетнее изучение препарата позволило на сегодняшний день дать четкие рекомендации по показаниям, временным параметрам применения, моно- или в комплексе с другими фармакопрепаратами, в зависимости от локализации, продолжительности и остроты проявления болевого синдрома и др. Было показано, что применение Артрофоона в комплексе с хондропротекторами и НПВС позволяло уменьшить дозы и сроки курсового лечения. Нами проведены по разработанным алгоритмам 92 пациента с первичным и вторичным деформирующим остеоартрозом. Контрольную группу составили 129 пациентов, получавшие стандартное лечение в поликлиниках мегаполиса. В контрольной группе больным, как правило, назначали НПВС инъекционно и перорально, интраартикулярное или параартикулярное введение кортикостерои-

дов (Дипроспана), а также гиалуроновой кислоты. Следует отметить, что нередко одновременно назначались НПВС разных групп. В контрольной группе пациенты не достигали состояния повторяемой безмедикаментозной ремиссии, т.к. лечение проводилось от обострения к обострению и больные практиковали бесконтрольный прием НПВС и простых анальгетиков, создававших иллюзию временного благополучия и выздоровления. У всех больных этой группы наблюдалось неизменное прогрессирование суставного синдрома. Учитывались больные, которым было проведено не менее двух курсов лечения. В основной группе больных, пролеченных по алгоритму кафедры, положительный эффект лечения с достижением стойкой ремиссии и периода реабилитации отмечены у 78 пациентов, в т.ч. у 37 с 3–4 стадией патологического процесса. Остальные больные (12 человек) были оперированы: им было произведено тотальное эндопротезирование.

В соответствии со схемой кафедры больным основной группы назначались НПВС коротким курсом в начале лечения с одновременным назначением Артрофоона по 2 таблетки 2–4 раза в сутки (в зависимости от интенсивности воспаления в суставах и болевого синдрома) курсом от 3 до 6 месяцев и хондропротекторы в виде глюкозамин-хондроитинового комплекса в терапевтической дозе курсом 3 месяца. Схема лечения повторялась трижды с интервалом 5–7 мес с незначительной коррекцией: например, исключали из схемы НПВС и миорелаксанты. Результатом воспроизведения такой схемы лечения был переход в реабилитационный период.

«Правильное» адекватное циклическое лечение суставного синдрома позволяло ограничиться ежегодным назначением трехмесячного превентивного курса Артрофоона, полностью исключив использование НПВС.

Все вышеизложенное позволяет сделать следующие выводы.

1. Реабилитация при ОА возможна лишь при полноценном циклическом комплексном лечении суставного синдрома.
2. Неотъемлемой частью реабилитационных мероприятий при ОА должна быть «фармако-реабилитация», проводимая ежегодно определенным курсом.
3. Только комплексный циклический подход в лечении и реабилитации заболеваний ОДС позволяет обеспечить предупреждение или замедление морфологических изменений в суставах.
4. Профилактические курсы препарата Артрофоон в реабилитационном периоде позволяют предупредить развитие рецидива суставного синдрома, сохранить функцию суставов и улучшить качество жизни пациентов.
5. Препарат Артрофоон обладает высоким уровнем фармакологической безопасности, так как характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных действий.
6. Применение Артрофоона позволяет сократить применение НПВС в остром периоде лечения суставного синдрома и уменьшить частоту повторных внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов.
7. Артрофоон практически не имеет альтернативы в целях профилактики обострения суставного синдрома. ■

Литература

1. Девятова М. В., Смирнов Г. И., Машков В. М. и др. Двигательная реабилитация при эндопротезировании тазобедренного сустава // Теория и практика физ. культуры. 1998, 1, 52–53.
2. Рыбачук О. И., Калашников А. В. Искусственный тазобедренный сустав. Пособие для врачей. К., 2000. С. 88.

3. Ласкутков А. Е. Памятка для пациентов, которым предстоит эндопротезирование тазобедренного сустава. Днепропетровская государственная медицинская академия. Кафедра травматологии и ортопедии. Научно производственное предприятие ОРТЭН ЛТД. Днепропетровск, 2004. 18 с.
4. Возницкая О. Э., Сабирьянов А. Р., Амманский И. А. Восстановительное лечение при эндопротезировании коленного сустава. Учебное пособие для системы послеузовского профобразования. Изд-во Челябинской ГМА. Челябинск, 2009
5. Woolfe F. D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions // Bull World Organ. 2003; 81: 646–654.
6. Лила А. М. Современные аспекты диагностики и лечения остеоартроза (интервью). Русский медицинский журнал // РМЖ. 2007, 15 (4), 3–6.
7. Nguyen U. D. T., Zhang Y., Niu J., Zhang B., Felson D. T. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis. Paper presented at: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, Atlanta, GA., 2010.
8. Van den Berg W. B. Pathophysiology of osteoarthritis // Joint Bone Spine. 2000; 67: 555–556.
9. Кораблева Н. Н. Комплексная профилактика дегенеративных заболеваний суставов // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. 2009, 8, приложение. С. 140–143.
10. Смирнов А. Н. Суставные синдромы: дифференциальная диагностика и принципы патогенетической терапии. М., 1999.
11. Кораблева Н. Н. Комплексное лечение и реабилитация больных с дегенеративными заболеваниями суставов. Взгляд реабилитолога // Поликлиника. 2014, 2 (1), 38–41.
12. Бирюков А. А. Лечебный массаж: Учебное пособие. К.: Олимпийская литература, 1995. 200 с.
13. Орлова О. Р. Применение Ботокса (БТА) в клинической практике. Рук-во для врачей. М.: Каталог, 2000. 208 с.
14. Баскова И. П., Бородин В. Г., Селезнев К. Г., Шетинина Е. А. Гирудотерапия. Методические рекомендации для практикующих врачей. М., 1990.
15. Эпштейн О. И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. 2012, т. 154, № 7, 62–67.
16. Бадокин В. В. Артрофоон — модификатор симптоматики и клинического течения остеоартрита // Consilium medicum. 2015, 17 (9), 128–132.
17. Шостак Н. А., Клименко А. А., Бабадаева Н. М., Павленко А. Ю. Остеоартроз (остеоартрит) — новые технологии лечения // Consilium medicus. 2007; 9 (2): 24–27.
18. Алиханов Б. А. Опыт длительного применения сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли-α при остеоартрозе: эффективность и переносимость // Клиницист. 2007; 4: 62–67.
19. Качанова М. В., Шерстобоев Е. Ю., Бабаева А. Р. и др. Экспериментально-клиническое исследование влияния препарата «Артрофоон» на продукцию провоспалительных цитокинов // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2008. Т. 145, № 1. С. 64–67.
20. Хитров Н. А. Локальная стероидная терапия остеоартроза с использованием Артрофоона // Поликлиника. 2009, 1, 99–102.
21. Митрофанов В. А., Фроленков А. В., Воскресенский О. Ю., Горшков В. Ю. Оптимизация послеоперационного периода после артроскопических менисэктомий // Травматология и ортопедия России. 2006, 40 (2), 205–206.
22. Руденко Я. В., Окладникова Ю. В., Гондаренко Е. К., Мальцев Е. А. Применение препарата Артрофоон после тотальной артропластики крупных суставов. «Медицина завтрашнего дня» Материалы XI региональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых 25–28 апреля 2012 года. Чита, ГМА, 2012. С. 63–64.
23. Шостак Н. А., Бабадаева Н. М. Опыт применения сверхмалых доз актиел к фактору некроза опухоли-α у больных остеоартрозом // Клиницист. 2008; 1: 64–69.



АртроФоон



- ❶ Препарат разработан для лечения хронического воспаления в суставах и позвоночнике
- ❷ Регулирует выработку и функциональную активность эндогенного фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)
- ❸ Оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие
- ❹ Снижает частоту обострений суставного заболевания
- ❺ Не имеет осложнений характерных для НПВП

Лицензия № 99-04-0 0422 от 10.12.07
Информация для специалистов. РЕКЛАМА

materia medica

Горячая линия: +7(495) 681-09-30



000 «НПО «Материя Медика Холдинг» 127473, Россия, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9
e-mail: moffice@materiamedica.ru www.materiamedica.ru

Рег. уд. ЛС Р. №ЛС-0000373/03

Ювенильный артрит:

особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики

А. Н. Кожевников*¹, кандидат медицинских наук

Н. А. Поздеева*, кандидат медицинских наук

М. А. Конев*

В. В. Селизов*

А. В. Москаленко*

К. А. Афоничев*, доктор медицинских наук

Г. А. Новик**, доктор медицинских наук, профессор

*** ФГБУ НИДОИ им. Г. И. Турнера МЗ РФ, Санкт-Петербург**

**** ГБОУ ВПО СпбГМПУ МЗ РФ, Санкт-Петербург**

Резюме. В статье даны современные представления о ювенильном артрите, подробно изложены варианты течения, клиническая и инструментальная картина данного заболевания. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики хронического синовита и полиартрита у детей.

Ключевые слова: ювенильный артрит, хронический синовит, моноартрит, полиартрит, дифференциальная диагностика.

Abstract. The article contains current concepts about juvenile arthritis. Detailed description of the clinical course variants, clinical and instrumental picture of the disease was given. The issues of differential diagnosis of chronic synovitis and polyarthritis in children were also presented.

Keywords: juvenile arthritis, chronic synovitis, monoarthritis, polyarthritis, differential diagnosis.

Часть 1

Ювенильные артропатии представляют собой большую обособленную группу гетерогенной патологии опорно-двигательного аппарата детского возраста, со схожими патогенетическими механизмами, но различными по характеру клинического течения и исхода заболевания. По своей природе артропатии могут быть острые и хронические, септические и асептические, первичные или вторичные по отношению к развитию воспалительного процесса. Термином «ювенильный артрит (ЮА)» обозначают группу первично-хронических воспалительных заболеваний суставов у детей неизвестной этиологии, которые характеризуются однотипными структурными, морфологическими и функциональными изменениями. Артрит длительностью более трех

месяцев, дебют заболевания в возрасте до 16 лет, исключение неревматической суставной патологии являются основными критериями установки диагноза «ювенильный артрит». В то же время хронический артрит (синовит) может являться одним из проявлений остеохондропатии, наследственной патологии скелета, опухоли или опухолеподобного образования сустава, аутовоспалительного синдрома, коагулопатии, инфекционного процесса, травмы и ряда других заболеваний. Многообразие нозологических форм, схожесть клинико-инструментальной картины и хронический характер течения определяют группу артропатий детского возраста как одну из многочисленных и трудоемких в диагностике и выборе тактики терапии.

В настоящее время принято считать, что ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это часто встречаемое хроническое воспалительное заболевание суставов у детей мультифакторной природы, которое характеризуется

длительным прогрессирующим течением, приводящим к развитию контрактур и потере функции суставов. В основе заболевания лежит хронический прогрессирующий воспалительный процесс внутреннего слоя капсулы сустава (синовиальная оболочка), который приводит к деструкции хряща и костной ткани. Распространенность заболевания в различных странах составляет от 16 до 150 случаев на 100 000 населения. ЮИА достоверно встречается чаще таких известных заболеваний, как лейкоemia, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника [1, 11, 19].

На разных континентах в обозначении хронического артрита у детей используется широкий спектр терминов — болезнь Стилла, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), инфекционный неспецифический артрит, ювенильный хронический артрит (ЮХА), деформирующий артрит, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). В Российской

¹ Контактная информация:
Infant_doc@mail.ru

Таблица 1

Классификации ювенильного артрита		
ACR Американская ассоциация коллегий ревматологов, 1977	EULAR Европейская лига против ревматизма, 1977	ILAR Международный конгресс Ассоциации ревматологов, 1997, 2001
Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) • системный вариант • полиартикулярный • олигоартикулярный	Ювенильный хронический артрит (ЮХА) • системный вариант • полиартикулярный • ювенильный ревматоидный артрит • олигоартикулярный • ювенильный псориатический артрит • ювенильный анкилозирующий артрит	Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) • системный вариант • полиартикулярный РФ+ • полиартикулярный РФ- • олигоартикулярный • персистирующий • распространившийся • псориатический артрит • энтезит-ассоциированный артрит • другие артриты
Примечание. РФ — ревматоидный фактор.		

Федерации термин «ювенильный артрит» является лишь обобщающим и включает, согласно МКБ X (международная классификация болезней 10-го пересмотра), лишь несколько форм артритов: ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), ювенильный хронический артрит (ЮХА), ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС), псориатический артрит (ПсА) и некоторые другие. Детскими ревматологами большинства западноевропейских стран с успехом используются три основные классификационные системы ЮА (табл. 1) [3, 5].

Согласно последним критериям Международной лиги ассоциаций ревматологов (International League of Associations for Rheumatology, ILAR, 2001, 2004), ЮИА включает несколько клинических форм артритов, объединенных между собой в подгруппы на основании характера течения и исхода заболевания (ILAR, 2001, 2004). Клиническая гетерогенность ЮИА определяется мультифакторной природой заболевания и развивается на основе генетической предрасположенности под воздействием внешних факторов среды. В настоящее время активно изучаются молекулярные основы развития и поддержания хронического воспаления в суставе. За последнее время было выявлено несколько десятков однонуклеотидных полиморфизмов «генов-кандидатов», ассоциированных с различными вариантами течения ЮИА (PTPN22, ERAP1, IL23R, P53, MDR1 и др.) [6–8, 22, 27].

Клиническая картина ЮИА

Болевой синдром имеет свою особенность и возникает исключительно при пассивных или активных движениях в суставах, при этом дети в покое, равно как и в ночное время, жалоб на боли

в суставах не предъявляют. У детей раннего возраста при поражении мелких суставов кистей и стоп болевой синдром может полностью отсутствовать. Утренняя скованность, определяемая как кратковременная хромота с ощущениями выраженной болезненности в одном или нескольких суставах, является классическим проявлением хронического воспалительного процесса с захватом сухожильно-связочного аппарата. Степень деформации сустава зависит от вида и характера воспалительного процесса, а именно экссудативного или экссудативно-пролиферативного синовита, который, как правило, характеризуется увеличением объема сустава. В то же время пролиферативно-склеротическому поражению синовиальной оболочки более свойственно течение по типу «сухого синовита». Отек может иметь место при любом варианте синовита и, как правило, не носит строго локального характера, кроме случаев энтезопатии. Патологические звуки в суставах могут быть обусловлены собственно жидкостной частью синовии, избыточной пролиферацией синовиальной оболочки, а также характерной неровностью суставных поверхностей хрящевой части эпифизов и надколенника. Блоки в суставах, патологический болезненный хруст или щелчки, ощущения онемения являются нехарактерными симптомами для ревматической патологии. Точка максимальной болезненности, как правило, отсутствует, при этом болевые ощущения возникают как при пальпации в области проекции суставной щели, так и в области гипертрофированной, воспаленной синовиальной оболочки. Зачастую маленькие дети не способны локализовать боль в суставе, отек области сустава может слабо визуализироваться ввиду физиологически избыточного подкожно-

жирового слоя, а первыми признаками суставного синдрома могут быть лишь ограничение движений или хромота. Любой сустав может являться мишенью ювенильного артрита, однако наиболее часто поражаются крупные и средние суставы, а именно коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные; реже — мелкие суставы кистей и стоп. При тяжелых вариантах течения заболевания вовлекаются «синовиальные суставы» шейного отдела позвоночника и височно-челюстной сустав с формированием артроза. Формирование контрактуры носит прогрессирующий характер и в раннем дебюте заболевания существенное ограничение амплитуды движений, как правило, не характерно [14, 17, 18, 20].

Термин «олиго- или пауциартрит» в структуре ЮИА отражает вариант суставного поражения у детей, при котором воспалительный процесс затрагивает не более 4 суставов за период первых 6 месяцев болезни. Этот вариант суставного поражения встречается в 50–60% случаев и характерен исключительно для детского возраста. Нередким при олигоартрите является поражение коленного или голеностопного сустава и межфалангового сустава кисти, причем последнее часто просматривается. Четверть детей, страдающих олигоартритом, имеют картину рецидивирующего моноартрита, описываемого как «немой» артрит, с поражением, как правило, коленного, реже — голеностопного суставов, без признаков лабораторной воспалительной активности. Вовлечение двух и более суставов на раннем этапе в воспалительный процесс существенно облегчает диагностику артрита. Нередко отмечается abortивное течение олигоартрита с выходом в длительную ремиссию. Собственно олиго-

артрит может быть персистирующим или иметь распространяющуюся форму в том случае, когда происходит вовлечение новых суставов (≥ 5 в сумме) через 6 месяцев после дебюта заболевания. Персистирующий олигоартрит наиболее характерен для девочек раннего возраста с дебютом в возрасте до 6–8 лет и проявляется асимметричным (одно-сторонним) поражением суставов нижних конечностей. Течение заболевания ассоциируется с повышенным титром антинуклеарного фактора (более 1/160), с высоким риском поражения глаз (ревматоидный увеит или иридоциклит), при этом, по некоторым данным, до 20% детей данной группы могут иметь асимптоматический увеит. У остальных детей олигоартрит может иметь распространенный характер течения с выходом в полиартрит, при этом вовлечение новых суставов может быть даже на 2–3 году заболевания [15, 16, 21, 23, 25].

Суставное поражение при полиартрите (более 5 суставов) кардинально отличается от олигоартрита и носит, как правило, симметричный характер с вовлечением суставов верхних и нижних конечностей, в том числе шейного отдела позвоночника и височно-челюстных суставов. Заболевание более характерно для девочек, однако встречаются тяжелые формы и среди мальчиков. Выделяют два пика заболевания: первый — от года до пяти лет, второй — от десяти до четырнадцати лет. Для детей раннего возраста наиболее характерен дебют с поражением одного-двух суставов, с быстрым вовлечением большего числа суставов в течение первых шести месяцев болезни. Первые проявления артрита могут быть не столь яркими, поэтому зачастую начало ЮИА несколько смазано. Одним из проявлений заболевания в этом возрасте может быть дактилит с последующим развитием картины полиартрита. Для данной подгруппы детей нехарактерно наличие ревматоидного фактора (РФ), однако степень суставного поражения остается не менее агрессивной, чем у взрослых с РФ+. При этом сохраняется риск поражения глаз, который тесно взаимосвязан с повышенным титром антинуклеарного фактора (АНФ). Для детей старшего возраста более характерно манифестное начало заболевания с поражением нескольких групп суставов одновременно. Чаше всего дебют полиартрита клинически проявляется артритом мелких суставов

кистей или стоп, хотя в дальнейшем заболевание может иметь распространенную форму с вовлечением практически всех групп суставов, включая шейный отдел позвоночника и тазобедренные суставы. Именно данную подгруппу можно подразделить на два подтипа по наличию РФ. Некоторые дети данной подгруппы могут быть носителями гена HLA-DQ4 и/или иметь антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-CCP), которые, как показали некоторые исследования, могут напрямую отражать степень агрессивности течения заболевания, однако доля таких детей крайне мала (менее 5%). При поражении шейного отдела позвоночника чаще всего развиваются передний атлантоаксиальный подвывих, эрозии зубовидного отростка, артрит C1-C2 и апофизарных суставов шейного отдела, что является отличительной чертой данной патологии [8, 9, 12].

Системный артрит может не иметь стойкого суставного синдрома или картины олиго-полиартрита, а проявляется гектической лихорадкой, кожным синдромом, лимфаденопатией, полисерозитом и гепатоспленомегалией. Системный воспалительный процесс протекает с крайне высокой степенью лабораторной активности в виде лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения уровня трансаминаз, прогрессирующей анемии, значительного ускорения СОЭ, высокого уровня СРБ, диспротеинемии. Суставной синдром в дебюте может ограничиваться артралгиями или интермиттирующим экссудативным артритом суставов верхних или нижних конечностей. Стойкий артрит может развиваться через несколько месяцев от начала заболевания или даже по истечении одного-двух лет болезни. Нередко встречается бессимптомное вовлечение тазобедренных, височно-челюстных суставов и суставов шейного отдела позвоночника с развитием множественного артроза. При длительном сроке болезни большинство детей, как правило, имеют полиартрит и двусторонний асептический некроз головок бедренных костей. Одним из главных жизнеугрожающих осложнений системного артрита является развитие картины синдрома макрофагальной активации (МАС). Данное осложнение встречается с частотой 6,7–13%, а смертность составляет по данным разных источников до 22%. В основе данного осложнения лежит неконтролируемая акти-

вация макрофагов и Т-лимфоцитов с системной гиперпродукцией цитокинов, которая клинически проявляется панцитопенией, печеночной недостаточностью, коагулопатией и неврологической симптоматикой [10, 24, 26].

Одним из вариантов течения ЮИА является комбинированное суставное поражение по типу «синовит + энтезит», или изолированный энтезит. Согласно предложенным критериям ILAR, данный круг пациентов следует выделять в группу ЮА с энтезопатией, куда также могут быть включены дети с серонегативной энтезоартропатией (SEA-синдром). Превалирование энтезитного характера поражения определяет относительно «благоприятный» вариант течения заболевания, при условии отсутствия эрозивного процесса и сакроилеита. Вовлечение в процесс сакроилеальных сочленений, наличие гена HLA-B27 указывают на возможный вариант суставного поражения по типу спондилоартропатии. Суставами, которые наиболее часто вовлекаются в воспалительный процесс при «ревматической энтезопатии», являются тазобедренные, голеностопные, коленные; реже — плечевые и локтевые [13].

Ювенильные спондилоартриты — это обособленная группа ревматических заболеваний детского возраста, которая включает ювенильный анкилозирующий и недифференцированный спондилоартрит, псориатический артрит, артропатии при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), синдром Рейтера и другие реактивные артриты урогенитальной и постэнтероколитической природы. Отличительной особенностью спондилоартропатий является превалирование лиц мужского пола, частое носительство и семейная агрегация гена HLA-B27, сочетанное суставное поражение по типу «синовит + энтезит» с вовлечением позвоночника. Суставное поражение при псориатической артропатии может предшествовать псориазу и протекать в тяжелой форме по типу олиго- или полиартрита с множественными эрозиями. Характерными для ПсА является артрит дистальных межфаланговых суставов, дактилит, мутилирующий артрит с развитием остеолитического синдрома, а также псориатический онихолизис. Дактилит — это вид суставного поражения, который клинически проявляется в виде «сосиско-

Таблица 2

Дифференциальная диагностика моноартрита у детей

Моноартрит с острым началом	Моноартрит хронический
Острый остеомиелит Септический артрит Постинфекционный артрит Повреждение внутрисуставных структур, посттравматический синовит и гемартроз Остеохондропатия Синдром Рейтера ЮА, олигоартрит Васкулит Реже: злокачественные опухоли суставного конца костей и онкогематологические синдромы (острый лейкоз и др.) Не характерно: Подагра, обменные и кристаллические артропатии	ЮА, олигоартрит Остеохондрит и остеохондропатии Первичные и вторичные новообразования сустава Артрит в структуре СДСТ или скелетных дисплазий Хронический гемартроз Опухоли и новообразования костей Инфекционный артрит: микобактерии, бруцеллы, грибы Васкулит, СКВ СКВ и другие ревматические заболевания Моногенный артрит (аутовоспалительный синдром) Реже: онкогематологические синдромы (В-лимфобластный лейкоз, гистиоцитоз) Не характерно: Синовиома, саркома Амилоидоз, саркоидоз ОА и первичные дегенеративно-дистрофические заболевания суставов

Примечание. ЮА — ювенильный артрит; ОА — остеоартрит; СДСТ — системная дисплазия соединительной ткани; СКВ — системная красная волчанка.

Таблица 3

Дифференциальная диагностика полиартрита у детей

ЮРА, полиартрит и псориазический артрит NOMID-синдром Дерматомиозит, overlap-, CREST-синдром SACP-синдром Болезни накопления Синдром Фарбера Множественный ретикулогистиоцитоз Хондродисплазия Артрогрипоз Пахидермодактилия Синдром Марфана Идиопатические контрактуры <i>Примечание. ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит; NOMID (CINCA) — хронический детский кожно-артикулярно-неврологический синдром; CREST-синдром (C — кальциноз, R — синдром Рейно, E — зеофагит, S — склеродактилия, T — телеангиоэктазии); SACP (C — камподактилия, A — артропатия, C — варусная деформация шейки бедра, P — перикардит) — семейный гипертрофический синовит.</i>
--

образной» деформации пальцев конечности вследствие одновременного воспалительного поражения сухожильно-связочного аппарата и межфаланговых, пястно-фаланговых или плюсне-фаланговых суставов [4].

Кроме классификации ювенильного артрита по числу пораженных суставов, с целью определения варианта течения и прогнозирования исхода заболевания применяют также и другие предложенные критерии: определение стадии анатомических изменений, функциональных нарушений и степени лабораторной (воспалительной) активности.

Диагностика ювенильного артрита

На сегодняшний день скрининг инструментальной диагностики суставной патологии включает рент-

генографическое исследование и ультразвуковое сканирование. Первичная оценка полученных данных инструментального обследования и сопоставление их с клинической картиной являются одной из основных задач лечащего врача. Однако, в связи с многочисленностью нозологических форм суставной патологии, специалистам в области ортопедии и ревматологии все чаще и чаще приходится прибегать к дополнительным методам обследования. Наибольшую популярность и диагностическую значимость среди специалистов имеют магнитно-резонансная и компьютерная томографии, артрография, трехфазная остеосцинтиграфия и диагностическая артроскопия с биопсией синовиальной оболочки. Однако доступность и коммерческая составляющая данных видов исследований

Таблица 4

Дифференциальная диагностика опухолей суставов у детей

Первичные новообразования сустава:
Пигментный виллезнонодулярный синовит
Синовиальный хондроматоз
Внутрисуставная липома
Синовиальная гемангиома (кавернозная)
Лимфангиома
Синовиома
Фиброма

Вторичные новообразования сустава:
Синовиальная саркома
Гигантоклеточная опухоль

Опухоли суставного конца кости:

Доброкачественные:
Остеохондрома, хондрома
Хондробластома, остеоид-остеома
Остеобластокластома
Злокачественные:
Остеогенная фиброма
Параоссальная фибросаркома

ограничивают их применение в амбулаторном звене, к тому же диагностическая артроскопия — это полноценное оперативное вмешательство. Поэтому первичная оценка характера суставного поражения должна быть основана на простых и дешевых инструментальных методах, таких как рентгенография и ультразвуковое сканирование, при оценке которых врачом должны быть четко определены цели и методы дополнительной диагностики.

Как известно, ЮИА — это хроническое воспалительное заболевание синовиальной оболочки, распространяющееся на все структуры сустава, в том числе костную и хрящевую ткани. Инструментальная диагностика основана на методах визуализации характерных признаков хронического воспалительного процесса, при оценке которых должен учитываться существующий ряд анатомо-физиологических особенностей костной и хрящевой тканей у детей. Рентгеновское изображение костей и суставов детей отличается от изображения их у взрослых целым рядом особенностей, которые характеризуются непрерывными этапами энхондрального костеобразования, что определяет видоизменения формы и контура определенной части костей, собственно структуры костной ткани. Реакция костной ткани у детей на течение хронического воспалительного процесса характеризуется быстрым развитием остеопороза, асимметрией и неравномерностью оссификации хрящевых моделей, а также ускоренным ростом эпифизов, образующих сустав. Нередким является образование очагов дистрофии



Рис. 1. КТ-картина наличия множественных частично сливных деструктивных изменений области эпифизов, метафизов и диафизов бедренной и большеберцовой костей с поражением зон роста и инфильтрацией костного мозга, с видимыми периостальными изменениями и разрушением кортикального слоя

костной ткани, участков асептического некроза. Специфические изменения костной ткани суставов, подверженных РА, позволили Штейнброкеру в 1988 г. систематизировать данные рентгеновской картины и представить их как стадии анатомических изменений, которые также нашли широкое применение в детской практике:

- **I стадия.** Эпифизарный остеопороз, уплотнение периартикулярных мягких тканей, ускорение роста эпифизов пораженных суставов.
- **II стадия.** Те же изменения плюс сужение суставной щели, единичные костные узур (эрозии).
- **III стадия.** Распространенный остеопороз, выраженная костно-хрящевая деструкция, вывихи, подвывихи, системное нарушение роста костей.
- **IV стадия.** Изменения, присущие I–III стадии и фиброзный, костный анкилоз.

Дифференциальная диагностика моно-, олигоартрита у детей

Как правило, наибольшие трудности в диагностике артритов и артропатий детского возраста вызывает моноартикулярный вариант поражения. Монотонное или рецидивирующее течение артрита, отсутствие вовле-

чения новых суставов за длительный период наблюдения, минимальная или, наоборот, высокая лабораторная воспалительная активность, не соответствующая степени суставного поражения, а также раннее развитие очагов костной деструкции являются основными признаками нетипичного течения ревматической патологии. Под маской моноартрита с «ярким» дебютом может протекать острый гематогенный остеомиелит и септический артрит, костно-хрящевая опухоль. Кроме того, острое начало могут иметь постинфекционный артрит, посттравматическая артропатия и гемартроз, реже остеохондропатия и олигоартрит в структуре ЮА. Стертое начало и хроническое течение моноартрита характерно для более широкого круга суставной патологии. Хронический синовит, а иногда и «симуляция» данного вида воспаления могут быть одним из проявлений таких заболеваний, как туберкулезный артрит, пигментный villous-нодулярный синовит, синовиальный хондроматоз, хондробластома, остеоид-остеома, васкулит, синдром РАРА, синдром Blau, болезни Gaucher, Fabry, дисплазия поверхностных вен, кавернозная гемангиома, некоторые формы остеохондропатии и ряд других редко встречаемых моногенных синдромов. На сегодняшний день доказана роль цитокин-зависимых механизмов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) в развитии хронического воспаления синовиальной оболочки не только для ревматической патологии, но и в случаях асептического некроза, опухоли костно-хрящевой ткани, лизосомных болезней накопления и ряда моногенных синдромов. При других вариантах артропатий раздражающее механическое воздействие на синовиальную оболочку или ее хроническая травматизация могут приводить к развитию воспалительной реакции [2, 11, 13, 16, 18, 19].

Спектр дифференциальной диагностики моно-, олигоартрита у детей представлен в табл. 2 и 4.

Диагностика и лечение гнойно-воспалительных заболеваний скелета у детей остаются весьма актуальными проблемами, в частности, для педиатрии и детской хирургии. Зачастую остеомиелит, равно как септический артрит, в ранние сроки у детей может представлять собой труднодиагностируемую патологию, несмотря на широкий спектр методов визуализации. За последнее десятилетие отмечено увеличение количества заболеваний

с атипичными и тяжелыми формами, что нередко приводит к развитию осложнений и росту инвалидизации. Кроме того, характер клинического течения и инструментальные признаки остеомиелита имеют свои особенности у детей в зависимости от возраста. Считается, что остеомиелит — это воспаление костного мозга и прилегающей костной ткани локального или распространенного характера с формированием некротического очага — секвестра. В некоторых странах остеомиелит встречается с частотой от 2 до 13 на 100 000 детей, частота септического артрита в 2–3 раза реже. Остеомиелит может быть острым или хроническим, по природе инфекционного агента — специфический или неспецифический, по пути проникновения — экзогенный или эндогенный. Для острого остеомиелита характерно развитие очага некроза кости в зонах, богатых кровоснабжением, с густой сетью анастомозов — это области метафизов и эпифизов. Для детей до двухлетнего возраста, исключая новорожденных, более характерна эпифизарная форма остеомиелита с картиной септицемии, в то время как для детей старшего возраста — метафизарная форма, течение которого может иметь локальную форму. Ранняя рентгенологическая картина формирования очага некроза наблюдаются у детей с 3-го по 10-й день от начала заболевания. Хронический остеомиелит у детей, как правило, является следствием нелеченного острого остеомиелита или возникает вторично на участках измененной костной ткани. Однако большую роль в возникновении хронического остеомиелита играют изменения иммунного гомеостаза и средовые факторы. Наиболее часто мишенью хронического остеомиелита являются длинные трубчатые кости.

Диагностика остеолитической патологии нередко представляет собой трудности в случаях вялотекущего характера течения воспалительного процесса в связи с полиморфизмом клинико-инструментальной картины. Использование спиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, трехфазной остеосцинтиграфии не всегда позволяет поставить правильный диагноз, поэтому в некоторых случаях биопсия фокуса имеет решающее значение (рис. 1). ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.



Характеристика психомоторного развития детей первых трех лет жизни с сочетанной нейроортопедической патологией

Н. С. Ковалёва

ДКБ ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, Воронеж

Резюме. В настоящее время отмечается негативная тенденция к агgravации течения перинатальных поражений нервной системы, что связано в том числе и с увеличением распространенности коморбидной патологии. Располагая данными о неврологическом статусе детей раннего возраста с ортопедическими нарушениями, возможно повысить уровень оказания специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: дети раннего возраста, ортопедическая патология, первичная специализированная медико-санитарная помощь, перинатальное поражение нервной системы.

Abstract. Currently, there is a negative tendency to aggravation of perinatal lesions of the nervous system which is also connected, in particular, with an increase in the prevalence of comorbid diseases. With data on the state of the neurological status of young children with orthopedic disorders, it is possible to increase the level of specialized medical care, to ensure the health of our nation as a whole.

Keywords: young children, orthopedic pathology, specialized primary health care, perinatal lesions of the nervous system.

Различные неврологические болезни сопровождаются ортопедической патологией — врожденные аномалии развития головного и спинного

мозга, детский церебральный паралич, наследственные нервно-мышечные заболевания, нейроинфекции, черепно- и спинномозговые травмы. Среди факторов, детерминирующих и/или в дальнейшем усугубляющих течение данных состояний, универсальное значение имеет внутриутробная гипоксия [1]. Неблагополучие интра- и пост-

натальных периодов весьма часто обусловлено и травматичными родами, где помимо непосредственного повреждения структур головного мозга возникают нарушения вертебробазилярного кровотока, приводящие к комплексу гемореологических и метаболических расстройств [2]. Таким образом, перинатальные гипоксически-

Контактная информация:
natalyakoalyova@yandex.ru

травматические поражения нервной системы являются не только самыми регистрируемыми в периоде раннего детства, но и наиболее сложными для комплексной диагностики и лечения.

Едва ли не главным индикатором гармоничного психического и физического развития ребенка является своевременное формирование моторных навыков. Движение — это необходимое условие жизнеобеспечения, способ эволюционирования всех зон коры больших полушарий головного мозга. В норме рефлексорные реакции двух типов — выпрямления и равновесия — отвечают за онтогенетическую последовательность становления локомоторных навыков, что позволяет приобретать и сохранять правильную позу, выполнять произвольные движения. В том случае, если по мере роста ребенка физиологические постуральные механизмы замедляются, а тонические рефлекс, которые сочетаются с нарушениями распределения мышечного тонуса, активируются, возникают патологические синергии, установки, приводящие к развитию суставных контрактур, деформаций [3].

Известно, что анатомо-физиологической основой структурных нарушений опорно-двигательной системы является мозжечок. Он представляет собой одну из интегративных структур головного мозга, участвующих в регуляции координации и коррекции движений, а также вегетативных, когнитивных и трофических функций. Двигательная активность осуществляется эфферентными сигналами, идущими к спинному мозгу. Так возникает сила мышечных сокращений, а также оптимальный тонус при движениях и в покое [4]. Тонические мышцы, управляемые непосредственно ядрами мозжечка, способны к длительному сокращению из-за особенностей низкоокислородного обмена. Длительное несимметричное сокращение таких мышц может постепенно растянуть связку, изменить биомеханику сустава и деформировать кость в растущем организме [5].

Высокая результативность любого лечения достигается точностью диагностики первопричин болезни. Изолированные поражения мозжечка дебютируют такими явлениями, как астения (снижение мышечной силы, быстрая утомляемость), астазия (утрата способности мышц к длительному сокращению, что затрудняет сидение, стояние), дистония, тремор, дисме-

трия (в виде гипер- или гиподвижений). В дальнейшем эти клинические синдромы потенцируют функциональные и морфологические изменения мышц позвоночника, межреберных мышц и мышц туловища, деформации осевого скелета, конечностей. Так, деформация грудной клетки вызывает изменения в легких, где могут появиться участки ателектаза и эмфиземы. Нарушается функция внешнего дыхания: уменьшается жизненная емкость легких, показатели максимальной вентиляции, увеличивается минутный объем дыхания. Возникают гемодинамические расстройства, которые в конечном счете приводят к развитию «кифосколиотического сердца» — разновидности «легочного сердца». Недостаточное снабжение кислородом растущего организма в свою очередь непрерывно «закрепляет» резидуальную патологию нервной системы, дети хуже учатся, быстрее устают, страдают от головной боли, раздражительны, невнимательны [6]. Патологическая установка стоп приводит к задержке вертикализации, неустойчивой походке, болям в ногах и спине. Со сколиозом часто сопряжены любые нарушения в работе органов брюшной полости, особенно трудно поддающиеся стандартному лечению без учета данных биомеханики [7].

Согласно авторской концепции А. П. Ефимова (2011), сочетанный патомеханогенез нейроортопедических заболеваний можно представить следующим образом [6]:

1. Этап нейроишемических нарушений соматотопических центров мозжечка, которые являются для организма в целом центрами управления морфогенезом, включающим гистогенез и органогенез. Данные нарушения — следствие изменений кровоснабжения полушарий мозжечка и ствола мозга в результате натальных травм головы, шейного отдела позвоночника, ликворосудистой дистензии. Соматотопические центры могут пострадать и в антенатальном периоде под действием инфекционных, метаболических факторов.
2. После длительной ишемии возникает этап вегетативно-дистрофических изменений. Формируется задержка роста частей тела, имеющих проекцию в сенсibilизированных ядрах мозжечка. Хочется отметить, что при сохранности ядер ствола мозга все изменения носят функциональный характер, а лечебные и реабилитаци-

онные мероприятия дают быстрый и стойкий эффект — выздоровление.

3. Если же своевременно помощь не оказана, то далее наступает третий этап — этап асимметричного роста туловища. Например, вентрально-дорзальные диспропорции в сагиттальной плоскости приводят к кифозу либо гиперлордозу.

4. Далее следует этап клинических проявлений деформации органа, а в случае парных органов (конечностей) — неравная длина или укорочение.

Таким образом, многоуровневый характер поражения нервной системы, а также взаимодействие нервной и костно-мышечной систем объясняют сложность патогенеза ортопедической патологии при неврологических заболеваниях. Поэтому существующая нейроортопедическая концепция болезней детей раннего возраста диктует своевременное, полное обследование, диспансерное наблюдение и невролога, и ортопеда [8, 9].

Программа оздоровления и реабилитации таких пациентов должна быть комплексной и включать мероприятия, направленные на ключевые звенья этиопатогенеза:

- устранение нейроишемии центров мозжечка и ствола мозга;
- коррекцию вегетативно-дистрофических явлений;
- локальную стимуляцию пораженных областей методами физиотерапии, ортопедической коррекции, лечебной физкультуры, массажа, использование тренажеров и лекарственных препаратов.

Особого внимания заслуживают методики лечебной физкультуры, основанные на принципе биологической обратной связи со зрительной и проприоцептивной стимуляцией (стабилометрическая платформа) [10]. Длительный и более стойкий лечебный эффект проявляется в уменьшении относительной разницы длины конечностей, увеличении объема движений в пораженных суставах, возрастании показателей мышечной силы и координационных параметров.

В связи с особенностями метаболизма костной ткани сложные процессы деформирующей патологии невозможно ликвидировать быстро. Для достижения эффекта следует заниматься настойчиво и терпеливо в течение года и более. Длительные сроки восстановления диктуют необходимость применения особых технологий семейной реабилитации — единственной формы, позволяющей

убрать периоды бездействия («мертвых сезонов»), во время которых теряются достижения предыдущих этапов лечения и реабилитации [11, 12].

Цель исследования — анализ динамики психоневрологического развития детей раннего возраста с ортопедической патологией, поиск новых возможностей диагностики ортопедоневрологических заболеваний в условиях детской поликлиники.

Материалы и методы исследования

В течение первых трех лет жизни наблюдались 20 пациентов с перинатальными поражениями нервной системы и их последствиями. Мальчиков было 12 (60%), девочек — 8 (40%). На диспансерном учете у хирурга-ортопеда по поводу установочной кривошеи находилось 9 (45%) детей, дисплазии тазобедренных суставов — 5 (25%), плосковальгусной установки стоп — 13 (65%), эквиноварусной установки стоп — 6 (30%). Нарушение осанки зафиксировано в 11 (55%) случаях. Оценивался неврологический и ортопедический статус, данные нейросонографии, ультразвукового, рентгенологического исследования тазобедренных суставов, антропометрии.

Результаты и обсуждения

Неблагоприятный соматический анамнез (железодифицитная анемия, деформирующая дорсопатия, расстройство вегетативной нервной системы, хронический пиелонефрит) отмечен у 18 (90%) матерей, акушерско-гинекологическая патология (анемия беременных, аномалии развития женских половых органов, генитальные инфекции, поликистоз яичников) — у 14 (70%). Особенности походки при плосковальгусной стопе установлены у 12 (60%) отцов. Вредные привычки (курение) подтвердили в 11 (55%) семьях. У всех (100%) женщин беременность протекала с гестозами, хронической фетоплацентарной недостаточностью, хронической внутриутробной гипоксией плода. Срочные самостоятельные роды зарегистрированы у 14 (70%) беременных, роды путем кесарева сечения (многоплодная беременность, поперечное положение плода, тазовое предлежание плода) — у 6 (30%), роды двойней — у одной (5%) женщины. Средний вес при рождении составил 3620 граммов, средняя оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. 5 (25%) детей переведены из роддома на даль-

нейший этап лечения по тяжести перинатального поражения нервной системы гипоксически-травматического генеза.

На первом поликлиническом осмотре в неврологическом статусе выявлены: симптом «короткой шеи» в 15 (75%) случаях, симптом «кукольной головы» — в 9 (45%), церебральная гипервозбудимость — в 8 (40%), мышечная гипотония — в 15 (75%), мышечный гипертонус — в 5 (25%), вегетативно-висцеральная дисфункция — в 10 (50%).

В течение первого полугодия жизни родители предъявляли жалобы на установку головы вправо или влево и деформацию черепа у 9 (45%) малышей, постоянное сжимание кистей рук, опору на передние отделы стоп при соприкосновении с твердой поверхностью — у 7 (35%), трудности при засыпании и беспокойный сон — у 9 (45%), отсутствие аппетита — у 8 (40%), асимметрию нижних конечностей — у 4 (20%).

На втором полугодии жизни наблюдались низкая двигательная активность в конечностях у 16 (80%) детей, эмоциональная лабильность — у 11 (55%), нарушение опоры на ноги — у 19 (95%). По результатам нейросонографии в 1 месяц зафиксированы и к 1 году нивелированы: перивентрикулярный отек у 20 (100%) детей, изменения в виде субependимальных кист с последующей дилатацией желудочков до 5–6 мм у 11 (55%) детей.

В дальнейшем 17 (85%) детей развивались с ретардацией угасания физиологических, задержкой возникновения установочных рефлексов, испытывали затруднения при вертикализации и моторную неловкость. Как следствие, к трем годам 14 (70%) детей имели специфическое расстройство речевого развития, патологический динамический стереотип. Продолжились психолого-логопедические занятия, реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение координации, коррекцию поведенческих и двигательных нарушений. Особое внимание уделялось разъяснительным беседам с родителями о важности закалывающих процедур, сбалансированного питания, гармоничных внутрисемейных отношений. Высокую приверженность назначениям врача можно отметить у 16 (80%) родителей пациентов.

Выводы

Данное исследование отражает высокую коморбидность ортопеди-

ческих заболеваний и последствий перинатальных поражений нервной системы. Сочетанная патология затрудняет реабилитацию и отягощает прогноз заболевания. На амбулаторном этапе пристальное внимание и ортопедов, и неврологов заслуживает симптомокомплекс «вялый ребенок» как обоюдный фактор риска, приводящей к ухудшению качества жизни ребенка, его семьи. Необходима не только своевременная диагностика, адекватное медикаментозно-физиотерапевтическое лечение, но и разъяснительные беседы с родителями о потенциальной важности рационального ортопедического режима, общеукрепляющих процедур на протяжении всего периода раннего детства. ■

Литература

1. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2011. С. 3–37.
2. Ратнер А. Ю. Неврология новорожденных. М.: Бином, 2005. С. 276–290.
3. Айкарди Ж. с соавт. Заболевания нервной системы у детей. М.: Бином, 2013. Т. 1. С. 221–257.
4. Stefano D'Arrigo, Daria Riva, Enza Maria Valente. Paediatric Neurological disorders with cerebellar involvement: diagnosis and management. France: Editions, John Libbey Eurotext, 2014. P. 9–21.
5. Louis J. Decaro, DPM. Down Syndrome: A Serious Pediatric. Podiatric Issue // J. Podiatry management. September. 2012. P. 141–146.
6. Ефимов А. П. Деформирующая болезнь опорно-двигательного аппарата как нейроортопедическая проблема // Вестник Российской академии естественных наук. 2011. № 2. С. 69–74.
7. Дудин М. С. с соавт. Центральная нервная система и идеопатический сколиоз // Хирургия позвоночника. 2005. № 1. С. 45–55.
8. Волосовец Г. Г., Кузнецова В. С. Диспансеризация здоровых детей раннего возраста в условиях поликлиники. Методические рекомендации. Воронеж, 2008. С. 15–26.
9. Усокина Р. Я. с соавт. Амбулаторное лечение детей с ортопедическими заболеваниями. Л.: Медицина, 1979. С. 5–106.
10. Рябых С. О. с соавт. Опыт лечения нейрогенных деформаций позвоночника // Гений ортопедии. 2013. № 1. С. 87–92.
11. Ньюкиртъен Ч. Детская поведенческая неврология. М.: Теревинф, 2009. Т. 1. С. 177–261.
12. Попков А. В. с соавт. Особенности психологического статуса детей с ортопедической патологией // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2006. № 3 (58). С. 247–250.



Лечение ОРВИ у детей и проблема полипрагмазии

Н. Г. Колосова, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Применение препаратов инозина пранобекса у детей при респираторных вирусных инфекциях и гриппе способствует уменьшению вирусной нагрузки, сокращению продолжительности болезни, уменьшению риска возникновения осложнений, восстановлению функций иммунной системы. Клинические исследования продемонстрировали их хорошую переносимость.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, дети, противовирусные препараты, иммуномодулирующие средства.

Abstract. Application of inosine pranobex preparations in children in treatment of respiratory viral infections and influenza contributes to reduction of viral loading, decrease of disease duration, reduction of complication risk, recovery of immune system functions. Clinical studies demonstrated their good tolerance.

Keywords: acute respiratory viral infections, influenza, children, antiviral preparations, immunomodulating medications.

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре детских инфекций у детей и составляют 60–70% случаев всех инфекционных заболеваний. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

РФ, в 2015 г. заболеваемость этими инфекциями у детей до 17 лет составила 79 480,42 на 100 тыс. населения данного возраста, в том числе гриппом 87,5, причем отмечается увеличение заболеваемости гриппом в 3,9 раза по сравнению с 2014 г. [1]. Эпидемии гриппа ежегодно наносят огромный социально-экономический ущерб. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, экономические потери при ежегодном подъеме заболеваемости гриппом составляет от 1 до 6 млн

долларов США на 100 000 населения, в России ежегодное число заболевших гриппом достигает 30 млн человек, а суммарный экономический ущерб достигает 40 млрд руб., что составляет около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1–3].

ОРВИ могут вызываться вирусами, принадлежащими к семействам ортомиксовирусов, парамиксо-, пикорна-, адено-, коронавирусов и другим. Периодически появляются данные о новых возбудителях (метапневмо-

Таблица

Наиболее частые клинические проявления ОРВИ у детей [4]

Семейство	Род	Вид	Преимущественная форма поражения дыхательных путей
РНК-вирусы			
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenza virus</i>	Грипп А, В, С	Трахеит
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Paramyxovirus</i>	Парагрипп типов 1–4	Ларингит
	<i>Pneumovirus</i>	РС-вирус	Бронхит, бронхиолит
	<i>Morbillivirus</i>	Вирус кори	Ринофарингит
<i>Picornaviridae</i>	<i>Rhinovirus</i>	Риновирус типов 1–113	Ринит
	<i>Enterovirus</i>	Вирусы Коксаки, ЕСНО	Ринофарингит
<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirus</i>	Коронавирус человека, млекопитающих, птиц	Ринит
<i>Reoviridae</i>	<i>Reovirus</i>	Реовирусы человека	Ринофарингит
	<i>Rotavirus</i>	Ротавирусы человека	Ларингит
	<i>Picornavirus</i>	Коксаки А типов 1–24	Герпангины
ДНК-вирусы			
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	Аденовирусы человека и млекопитающих	Фаринготонзиллит
<i>Herpetoviridae</i> <i>α-herpesviridae</i> <i>β-herpesviridae</i> <i>γ-herpesviridae</i>	<i>Simplexvirus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Lymphocryptovirus</i>	Вирусы герпеса HSV 1-го, 2-го типа Цитомегаловирус Вирус Эпштейн–Барр	Пневмония Мононуклеоз

вирус, новые типы энтеро- и корона-вирусов, бокавирус). В трети случаев возможно одновременное участие в инфекционном процессе нескольких возбудителей. Клинические же проявления заболевания зависят как от патогенности возбудителей, так и от состояния врожденного и адаптивного иммунитета заболевшего.

Грипп наиболее тяжелой респираторная инфекция, вызывается РНК-содержащими вирусами семейства ортомиксовирусов рода *Influenza virus*, включающего вирусы типов А, В, С. Наиболее изучены закономерности распространения вирусов гриппа А и В. Основной причиной возникновения эпидемий и пандемий гриппа является появление вирусов с новыми поверхностными белками — гемагглютинином и нейраминидазой, которые определяют антигенную сущность вируса. Различные варианты этих белков, их многообразие и сочетания определяет наличие большого количества подтипов. Способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости способствует высокой восприимчивости населения и основным эпидемиологическим особенностям — повсеместному распространению, коротким интервалам между эпидемиями, вовлечению в эпидемический процесс всех групп населения (взрослые, дети). Отсутствие специфического иммунитета к вирусам гриппа А приводит

к быстрому распространению инфекции во всем мире, сопровождается большим количеством тяжелых форм заболевания и летальных исходов.

В отличие от вирусов гриппа А, у вирусов типа В изменения антигенных свойств обусловлены только точечными мутациями в генах. Они, как правило, поражают в основном детей и молодежь и не вызывают пандемий. Вирус гриппа С отличается значительной стабильностью антигенных свойств, низкой репродуктивной активностью в связи с наличием только одного поверхностного антигена.

Клинические проявления респираторных инфекций во многом схожи: повышение температуры, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (насморк, кашель), головная боль, гиперемия зева, конъюнктивит, увеличение регионарных лимфоузлов, боли в животе, рвота, артралгии. Обычно пик заболеваемости гриппом приходится на зимние месяцы, а вспышки других ОРВИ встречаются круглогодично. Несмотря на схожую клиническую картину, имеются и определенные различия как в клинических симптомах, так и в продолжительности инкубационного периода, а также в избирательности воздействия на определенные отделы респираторной системы (табл.), что связано с повышенной тропностью к тем или иным структурам респираторного тракта.

Клиническая дифференциальная диагностика этиологически разных респираторных инфекций сложна и возможна в основном только во время вспышек инфекции в детских коллективах или при наличии симптомокомплексов, типичных для той или иной этиологической формы заболевания. Однако нередко диагноз гриппа или ОРВИ ставится пациенту с герпетической (в том числе с Эпштейн–Барр-инфекцией), энтеровирусной, менингококковой, стрептококковой, гемофильной инфекциями, а также корью, коклюшем и другими, при которых могут присутствовать клинические симптомы поражения слизистой оболочки носоглотки и респираторного тракта. К тому же у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта нередко выявляется персистенция герпесвирусов, которая является дополнительным фактором, усугубляющим депрессию фагоцитарной активности нейтрофилов, клеток системы мононуклеарных фагоцитов, Т-клеточного звена иммунитета, показателей интерферогенеза, что сопровождается изменением микробиоценоза ротоглотки и обуславливает ранние бактериальные осложнения при ОРВИ.

Основной принцип терапии гриппа и ОРВИ у детей — назначение адекватной терапии с учетом его преморбидного фона, тяжести течения заболевания, локализации процесса, наличия осложнений. При анализе летальных случаев от гриппа или

ОРВИ на дому или в первые сутки в стационаре выявлено, что основной причиной является недооценка тяжести состояния ребенка, иммунного статуса, в ряде случаев — поздняя госпитализация. Обязательной госпитализации подлежат дети, имеющие тяжелое и среднетяжелое течение заболевания и с признаками:

- выраженный общий интоксикационный синдром (резкое возбуждение с судорожным синдромом и потерей сознания на фоне гипертермии);
- геморрагический синдром, развитие ДВС-синдрома или синдрома Гассера с формированием острой почечной недостаточности;
- нарушения гемодинамики с развитием централизации кровообращения;
- выраженная дыхательная недостаточность на фоне диффузного цианоза и бледности, а также симптомов пневмонии и признаков возможного острого респираторного дистресс-синдрома: кашель с выделением пенистой мокроты, укорочение легочного звука, большое количество разнокалиберных хрипов, резкое снижение АД, глухость сердечных тонов, аритмия;
- новорожденные и дети первых лет жизни с осложненным течением заболевания или обострением сопутствующих заболеваний.

Лечение гриппа и респираторных инфекций должно быть комплексным, по возможности этиотропным и патогенетическим, способствующим предупреждению дальнейшего развития патологического процесса, предупреждению развития осложнений, и их купированию, профилактике формирования остаточных явлений и хронизации процесса. Общие рекомендации: постельный режим, проветривание и влажная уборка, адекватный питьевой режим, достаточное и рациональное питание, по показаниям — жаропонижающая терапия. Симптоматическая терапия направлена на устранение симптомов заболевания, которые схожи при разных вирусных инфекциях, что нередко приводит к полипрагмазии, когда пациенту назначается одновременно несколько препаратов для лечения каждого симптома отдельно, что часто является малоэффективным.

На сегодняшний день для лечения гриппа рекомендовано применение препаратов только этиотропного действия: блокаторов ионных каналов (римантадина, амантадина) и ингибиторов нейраминидазы (осельтамивира и занамивира) [5].

Согласно рекомендациям, адекватная этиотропная терапия может быть назначена после проведения ранней лабораторной диагностики заболевания. Основные методы диагностики гриппа и ОРВИ могут быть разделены на две группы:

- 1) методы обнаружения в биологических материалах цельных вирионов или их компонентов (антигенов, вирусспецифической ДНК/РНК): культивирование и выделение вирусов, иммунофлюоресцентный метод, иммуноферментный анализ, молекулярно-биологические (ПЦР и др.) и иммунохроматографические методы;
- 2) методы выявления противовирусных антител: реакция связывания комплемента, реакция торможения гемагглютинации, иммуноферментный анализ, реакция непрямой гемагглютинации и другие.

Как правило, диагностика проводится в периоды эпидемий респираторных инфекций, в случаях тяжелого течения и нарастания осложнений заболевания, при госпитализации. Необходимость проведения диагностики в первые дни заболевания и большое количество вирусов, способствующих возникновению респираторных инфекций у детей, ограничивают использование диагностики в рутинной практике участкового врача.

Следует четко разграничивать противовирусные препараты, предназначенные для лечения острых проявлений ОРВИ и для дальнейшей профилактики частой заболеваемости. Как лечебные средства при лечении ОРВИ противовирусные препараты следует назначать в первые часы/сутки болезни, что способствует быстрой наступлению ответа на терапию.

Противовирусной и иммуностимулирующей активностью обладают препараты инозина пранобекса (Изопринозин), которые избирательно подавляют репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма [6]. Инозин пранобекс по международной классификации лекарственных средств относится к группе противомикробных антивирусных препаратов для системного использования и к группе иммуномодуляторов (код АТС J05 AX05). В РФ Изопринозин зарегистрирован для лечения гриппа и ОРВИ, а также некоторых других вирусных инфекций и разрешен для применения в педиатрической практике у детей с 3-х лет [6].

Препарат является комплексом инозина пранобекса, являющегося актив-

ным веществом, и соли 4-ацетиамидо-бензойной кислоты, способствующей проникновению инозина через мембрану лимфоцитов и других клеток (соединение инозина с 1-(диметиламино)-2-пропанол-4-(ацетиламино)бензоатом (соль) в соотношении 1:3). Инозин связывается с рибосомой пораженной вирусом клетки и изменяет ее стереохимическое строение, что приводит к угнетению репликации ДНК и РНК вирусов, и, таким образом, проявляется противовирусное действие препарата. При этом Изопринозин не влияет на развитие и функции здоровых клеток (отсутствие токсического эффекта), что очень важно при выборе лекарственного средства в педиатрической практике [6, 8].

Противовирусная активность препарата доказана в отношении большинства респираторных вирусов, включая вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус. В опытах *in vitro* и *in vivo* доказано наличие у Изопринозина умеренной противовирусной активности в отношении вирусов гриппа человека, в том числе типа В, и птиц подтипа H5N2, РС, парагриппозных вирусов, показана способность препарата оказывать защитное действие на животной модели в отношении летальной гриппозной инфекции. Препарат проявляет противовирусную активность *in vivo* в отношении вирусов *Herpes simplex*, цитомегаловируса и вируса кори, вируса Т-клеточной лимфомы человека III типа, полиовирусов, гриппа А и В, ЕСНО-вируса (энтерочитопатогенный вирус человека), энцефаломиокардита и конского энцефалита [7]. Противовирусный механизм реализуется уже к концу первых суток приема препарата, и активность его одинаково высока как в первые часы заболевания, так и в последующие дни.

Одновременно Изопринозин активирует неспецифический иммунитет, обладая иммуномодулирующим действием, которое может также потенцировать противовирусное действие: усиливает противовирусную активность интерферона, зрелых Т-лимфоцитов и Т-киллеров, В-лимфоцитов, стимулирует синтез антител, ускоряет дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, стимулирует индуцированную митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, в т. ч. их способность к образованию лимфокинов. Изопринозин усиливает продукцию интерлейкина-2 лимфоцитами человека и способствует экспрессии на лимфоидных клетках рецепторов для этого интер-

лейкина. Также препарат препятствует использованию рибосомального РНК клеток для воспроизводства вирусов [7].

По данным клинических исследований, после применения Изопринозина для лечения ОРВИ у детей и взрослых клиническое и иммунологическое улучшение наблюдалось у большинства пациентов, способствуя статистически значимому сокращению продолжительности симптомов ОРВИ (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных явлений в носоглотке) и, соответственно, заболевания в целом [9]. Показано уменьшение продолжительности болезни и купирование симптомов заболевания через 48–72 часа после назначения препарата детям в возрасте от 3 до 12 лет при ОРВИ (ринофарингит, острый ринофарингит), у пролеченных пациентов температура была невысокой и держалась не более 2 дней, общие симптомы исчезали за 1–2 дня.

Препараты инозина пранобекса продемонстрировали высокую эффективность при лечении различных заболеваний у детей с любыми фоновыми заболеваниями, в т. ч. с признаками иммунодефицита, что проявлялось в облегчении течения инфекционного процесса, особенно при вирусных заболеваниях дыхательных путей, устранении иммунных нарушений, вызванных вирусами, усилении противовирусного действия интерферона [10]. Проведенные клинические исследования показали, что Изопринозин значимо снижает частоту возникновения ОРВИ у детей с частыми рекуррентными заболеваниями, увеличивает продолжительность ремиссий при разных формах хронических инфекций [11]. Также продемонстрирована высокая эффективность использования препарата при лечении и предупреждении рецидивов герпесвирусных инфекций [6, 12]. Применение Изопринозина в комплексном лечении детей с хроническими респираторными заболеваниями после санации очагов хронической инфекции рото- и носоглотки у 50% детей приводит к хорошей эффективности профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ), снижает частоту эпизодов ОРЗ в среднем в 3 раза, частоту обострений рецидивирующего бронхита в 2,3 раза, хронического фарингита — в 2,5 раза, потребность в назначении антибиотиков, частоту клинических проявлений герпесвирусной инфекции по сравнению с контрольной группой.

Изопринозин назначается детям с 3 лет (масса тела от 15–20 кг) в разовой дозе 50 мг/кг в сутки, разделенной на 3–4 приема. При тяжелых формах инфекционных заболеваний доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 4–6 приемов. Максимальная суточная доза для взрослых 3–4 г/день, для детей — 50 мг/кг/сутки. Продолжительность лечения при острых заболеваниях у взрослых и детей составляет обычно от 5 до 14 дней. Для повышения эффективности терапии следует начать прием препарата при первых симптомах заболевания. Лечение необходимо продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2 дней уже при отсутствии симптомов. При необходимости длительность лечения может быть увеличена индивидуально под контролем врача. При хронических рецидивирующих заболеваниях у взрослых и детей лечение необходимо продолжать несколькими курсами по 5–10 дней с перерывом в приеме в 8 дней. Изопринозин применяется как для монотерапии, так и в схемах комплексного лечения с антибиотиками и другими препаратами. При хронических персистирующих инфекциях (группа герпесвирусов, вирусы гепатита и т. д.) препарат применяется курсами продолжительностью 5–10 дней с интервалами 8 дней. Продолжительность курсов можно увеличить до 3–4 нед или дольше с повтором курсов лечения через 1–2 нед, в зависимости от активности течения инфекционного процесса. Обычно при этом устойчивый иммунокорригирующий эффект получают, принимая препарат в дозе 50 мг/кг/сут на протяжении 3–9 нед [8].

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и в этом отношении имеет преимущества перед другими синтетическими противовирусными препаратами и иммуномодулирующими средствами с противовирусной активностью. Клинические исследования продемонстрировали его хорошую переносимость [13].

Таким образом, применение препаратов инозина пранобекса у детей при респираторных вирусных инфекциях и гриппе способствует уменьшению вирусной нагрузки, снижению вирусемии, усилению элиминации вирусов, сокращению продолжительности болезни, уменьшению риска возникновения осложнений и повторного

инфицирования, ограничению назначений антибактериальных препаратов, восстановлению функций иммунной системы, в связи с чем препарат может применяться для лечения гриппа и ОРВИ у детей. ■

Литература

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за I–XII 2014 и 2015 гг.
2. Чучалин А. Г. Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы // Эффективная фармакотерапия. 2010; 1: 10–13.
3. Савенкова М. С. Лечение вирусных инфекций: проблема выбора эффективных противовирусных препаратов // Педиатрия. 2012. Т. 91, № 6, с. 70–77.
4. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей / Под ред. проф. Н. А. Геппе, проф. А. Б. Малахова. М., 2012. 47 с.
5. Грипп. Информационный бюллетень № 211, Март 2014 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>.
6. Осидак Л. В., Образцова Е. В. Эффективность молекулы инозина пранобекс в терапевтической и педиатрической практике // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012, № 4 <http://www.epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11472>.
7. Абелевич М. М., Иванова Е. Л., Лукушкина Е. Ф. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний // РМЖ. 2008. № 1. С. 60–64.
8. Описание вещества Инозин пранобекс в энциклопедии лекарств РЛС. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1775.htm.
9. Булгакова В. А. Противовирусная терапия острых респираторных инфекций у детей // Лечащий Врач. 2012. № 8.
10. Маркова Т. П. Применение иммуностропных препаратов в комплексном лечении и вакцинации детей с иммунодефицитными состояниями: автореферат дисс. доктора медицинских наук. М., 2011. 48 с.
11. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008. № 4. С. 35–41.
12. Краснов В., Кулова А., Кулова Е. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций // Врач. 2007. №12. С. 68–70.
13. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkurius. Lek. 2005. Vol. 19. P. 379–382.

Острые респираторные вирусные инфекции у детей с отягощенным аллергологическим фоном: современные аспекты терапии

Т. А. Бокова, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье рассматривается этиопатогенетическая взаимосвязь острых респираторных вирусных и аллергических заболеваний у детей, представлены современные возможности терапии с использованием антигомотоксических препаратов.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, аллергия, дети.

Abstract. The article covers aetiopathogenic correlation between acute respiratory viral and allergic diseases in children. Modern possibilities of the therapy using antihomotoxic preparations were presented.

Keywords: acute respiratory viral infections, allergy, children.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения и являются наиболее распространенной патологией у детей и взрослых. Основными возбудителями ОРВИ являются вирусы гриппа (типов А, В, С), парагриппа (четырёх типов), аденовирусы (> 40 серотипов), респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), энтеро- и риновирусы (> 110 серотипов), реже — коронавирусы, метапневмовирус, бокавирус. Актуальность ОРВИ обусловлена не только широкой распространённостью в популяции, но и высоким риском развития серьёзных осложнений. ОРВИ наносят огромный материальный ущерб как в рамках семейного бюджета, так и государства в целом. В 2013 г. в Российской Федерации зарегистрировано более 33 млн 225 тыс. инфекционных заболеваний (в 2012 г. — 31 млн 477 тыс.), доля ОРВИ составила более 90% [1]. При этом экономический ущерб, наносимый этими заболеваниями, составляет около 77% от всего ущерба, при-

ходящегося на долю инфекционных болезней.

Биологические свойства вирусов определяют поражение слизистой оболочки респираторного тракта, а значит, и клинические проявления заболевания. ОРВИ у детей может протекать в виде ринита, риноконъюнктивита, отита, назофарингита, ларингита, трахеита. Выраженность общих (вялость, недомогание, лихорадка, головная боль и др.) и местных (гиперемия слизистой носоглотки, боль в горле, кашель, чихание, насморк и др.) симптомов может быть различной и зависит от вида возбудителя (определённые вирусы имеют тропность к определённым отделам респираторного тракта), а также от индивидуальных и возрастных особенностей детского организма. Нередко ОРВИ осложняются присоединением бактериальной инфекции и обострением хронических заболеваний сердца, почек, суставов, нервной системы. Частые инфекции способствуют аллергизации, снижению защитных сил организма, отрицательно влияют на физическое и психомоторное развитие ребенка, способствуют хронизации воспалительного процесса со стороны ЛОР-органов и бронхолегочной системы [2].

Многочисленными исследованиями доказано, что бронхиальную астму (БА), атопический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР) во многих случаях провоцируют бактериальные и вирусные возбудители [3–6]. В роли триггеров обострения аллергических заболеваний часто выступают респираторные вирусы — вирусы гриппа, риновирусы, аденовирусы, РС-вирусы, коронавирусы, энтеровирусы. Эти инфекционные агенты запускают каскад иммунологических реакций, усиливая и поддерживая патологический процесс в слизистой оболочке дыхательных путей. Особенности аллергических реакций, вызванных вирусами, обусловлены их биологическими свойствами и способностью как активировать, так и вызывать депрессию различных звеньев гуморального и клеточного иммунитета. Такие симптомы, как отек слизистой, заложенность носа, ринорея, одинаково характерны как для ОРВИ, так и для аллергических заболеваний. И развиваются эти расстройства под влиянием одних и тех же медиаторов воспаления. Доказано, что при ОРВИ уровень гистамина, высвобождаемого тканевыми базофилами, повышается до значений, характерных для аллергических реакций [7].

В повседневной практике педиатрам следует учитывать эти закономерности еще и потому, что аллергия — это актуальный фактор риска рецидивов инфекции, более тяжелого течения заболевания и высокого риска развития осложнений. Персистирующие воспалительные изменения в слизистой оболочке респираторного тракта у больных с АР, БА приводят к снижению противомикробной и противовирусной защиты. Повторные же инфекции способствуют сенсibilизации организма и развитию системных реакций повышенной чувствительности с последующим формированием рецидивов заболеваний респираторного тракта.

Лечение детей с ОРВИ в большинстве случаев проводится амбулаторно. Длительность и интенсивность терапии определяются возрастом больного, клинической формой заболевания, тяжестью его течения, а также наличием осложнений и сопутствующих заболеваний. Арсенал медикаментозной терапии включает широкое разнообразие препаратов: противовирусные, интерфероны и их индукторы, антигистаминные, антибактериальные препараты местного и системного действия, жаропонижающие, отхаркивающие и муколитические средства. Местно используются интраназальные кортикостероиды, сосудосуживающие препараты. Однако при назначении лечения врач должен помнить, что у пациентов с аллергопатологией заболевание всегда протекает тяжелее, характеризуется затяжным течением, торпидностью к традиционным схемам лечения и частыми осложнениями.

В связи с высокой частотой побочных эффектов, а также наличием противопоказаний к использованию традиционных лекарств у данного контингента больных возрастает интерес к применению в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами антигомотоксических препаратов. К ним относятся назальный спрей Эуфорбиум композитум Назентропфен С и сублингвальные таблетки Энгистол.

Эуфорбиум композитум обладает доказанным действием при ринитах и синуситах различного генеза [8, 9]. Благодаря своим натуральным компонентам растительного и минерального происхождения, препарат восстанавливает функции слизистой оболочки, купирует симптомы заболевания,

подавляет активность РС-вирусов, адено- и риновирусов, вирусов гриппа и парагриппа, оказывает положительное влияние на компоненты иммунной системы: *Euphorbium* оказывает мощное бактерицидное и противовоспалительное действие; *Luffa operculata* содержит витамины, фолиевую кислоту, клетчатку, железо и входит в состав многих средств, предназначенных для лечения болезней дыхательной системы; *Argentum nitricum* — применяется в медицине с древних времен. Разрушает ферментные системы болезнетворных микроорганизмов, вызывая их гибель, обладает вяжущим, антибактериальным, прижигающим, очищающим действием; *Hydrargyrum biiodatum* (*Mercurius bijodatus*) — сильный антисептик, назначаемый в небольших количествах при хронических гнойных патологиях ЛОР-органов; *Mucosa nasalis suis* и *Sinusitis-Nosode* применяются при затяжных ринитах и синуситах, озене, разрастании полипов и аденоидных вегетаций; *Pulsatilla pratensis* (*Pulsatilla*), или прострел луговой, — ценится за антимикробные, анестезирующие и спазмолитические свойства; *Hepar sulfuris* (*Hepar sulfuris calcareum*) в малом разведении оказывает противовоспалительный эффект, улучшает отхождение слизи и мокроты.

Энгистол, в состав которого входят *Vincetoxicum hirsutaria* (ластоушень лекарственный) и *Sulfur*, применяется в комплексной терапии простудных заболеваний в качестве комбинированного препарата, обладающего антивирусным, противовоспалительным, дезинтоксикационным и иммуномодулирующим действием [10]. Кроме того, что данное гомеопатическое средство активизирует защитные силы организма и подавляет воспаление, оно также снижает вредное действие болезнетворных агентов на организм, тем самым уменьшая риск развития заболевания.

Эуфорбиум композитум впрыскивается с помощью дозатора в носовую полость по 1–2 дозы в каждую ноздрю 3–5 раз в день, детям до 6 лет — по 1 дозе 3–4 раза в день. При остром течении ринита можно увеличить количество впрыскиваний до 6 раз в день. Энгистол назначается по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально за полчаса до еды или спустя 1 час после приема пищи. При обострении следует принимать по 1 таблетке каждые 15 минут на протяжении не более 2 часов,

затем перейти на стандартную дозу. Применение препарата у детей возможно под контролем врача. Для удобного дозирования 1 таблетку можно растереть в 20 мл воды. Препарат принимается трижды в день в возрастной дозировке: детям до 1 года — по 1 чайной ложке (1/4 таблетки), с 1 до 6 лет — по 2 чайных ложки (1/2 таблетки), с 6 по 12 лет — по 3 чайных ложки (3/4 таблетки) на прием. «Золотым стандартом» лечения является 10–14-дневный курс Эуфорбиума композитума и Энгистола либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с традиционными и медикаментозными препаратами. ■

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. 191 с.
2. Коровина Н. А., Заплатникова Л. В. Принципы профилактики и лечения ОРВИ у детей. http://www.rmj.ru/articles_6377.htm.
3. Кондюрина Е. Г., Елкина Т. Н., Зеленская В. В. ОРВИ и бронхиальная астма // Лечащий Врач. 2005, № 9, с. 38–42.
4. Asher M. I., Keil U., Anderson H. R., Beasley R. et al. International study of asthma and allergies in childhood ((ISAAC)): rationale and methods // Eur. Respir. J. 1995, № 8, p. 483–491.
5. Bantz S. K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma // J. Clin. Cell. Immunol. 2014, Apr; 5 (2), p. 202.
6. Wright A. L. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood // Clin. Rev. Allergy and Immunol. 2002, № 22, p. 33–44.
7. Федоскова Т. Г. Особенности лечения ОРВИ у больных круглогодичным аллергическим ринитом // Российский аллергологический журнал. 2010. № 5. С. 100–105.
8. Марьяновский А. А. Комплексная терапия ринитов и риносинуситов: особенности применения спрея Эуфорбиум Композитум // Практика педиатра. 2016, март-апрель, с. 26–30.
9. Andraos G. Symptomatic treatment of rhinitis and sinusitis ultra-low-dose nasal spray. Effectively reduces severity of symptoms // Journal of Biomedical Therapy. Diseases of the Ear, Nose and Throat. 2010, Vol. 4, № 2, p. 28–31.
10. Deneef J. Viral laryngeal polyps treatment with bioregulatory medications // Journal of Biomedical Therapy. Diseases of the Ear, Nose and Throat. 2010, Vol. 4, № 2, p. 22–24.

Комплексная терапия дискогенной радикулопатии. Модель: пожилой пациент

М. А. Якушин*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. И. Якушина*, кандидат медицинских наук

Л. В. Дровникова**

* ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского МЗ РФ, Москва

** НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», Москва

Резюме. Специфика возрастной фармакокинетики накладывает дополнительные требования к назначению лечебных факторов пациентам старших возрастных групп. Наряду с рутинными критериями (принцип полимодальной монотерапии и минимизации гериотропной стимуляции) предложен особый подход к выбору рациональной лекарственной терапии дискогенной патологии пациентам старших возрастных групп путем расчета индекса гериотропности.

Ключевые слова: болезни опорно-двигательного аппарата, остеохондроз, пожилой возраст, терапевтическая конгруэнтность, индекс гериотропности.

Abstract. Specific features of age-related pharmacokinetics imposes additional requirements on prescription of therapeutic factors for patients from old age groups. Along with routine criteria (principle of polymodal therapy and reduction of heliotropic stimulation), special approach to selection of rational drug therapy of disk pathology was suggested for patients from old age groups by means of calculating heliotropic index.

Keywords: musculoskeletal apparatus diseases, osteochondrosis, elderly age, therapeutic congruence, heliotropic index.

Основным отличием модели «пожилой пациент» от модели «пациент среднего возраста», тем более модели «молодой пациент», является высокая степень морбидности, т. е. наличие нескольких хронических заболеваний. При этом одна болезнь может накладываться на другую, видоизменяя ее клинику, что создает предпосылки к ошибочной диагностике.

Ряд заболеваний, проявляющихся дорсалгией (ДА), может маскироваться под дискогенную радикулопатию (ДРП). Абсолютное превалирование остеохондроза в структуре этиопатогенетических факторов ДА зачастую притупляет бдительность по отношению к более редкой и опасной патологии.

Клиника ДРП $C_{VII-VIII}$ иногда напоминает острый инфаркт миокарда (ОИМ). Изолированной ДА при ОИМ не бывает; боль концентрируется в области сердца и лишь оттуда отдает в шею и руку. Диагностические ошибки возникают, когда отраженные боли по интенсивности превосходят сердечные. Заболевание начинается беспричинно или после физической нагрузки с появления сжимающих болей, не связанных с движением в позвоночнике. Однако из-за стремления к растиранию болезненных зон и некоторого ограничения движений может возникнуть иллюзия вертеброгенной патологии. Необходимо вовремя обратить внимание на нарастающую одышку, резкое побледнение, испарину на лбу. Аускультативно выявляется ослабление I тона, тахикардия, различного рода нарушения ритма, крепитирующие хрипы в нижних отделах легких. Артериальное давление, как правило, снижено (при кардиогенном шоке — до минимума). Диагноз подтверждается электрокардиографически.

Боль в позвоночнике — непостоянный и неосновной симптом субарахноидального кровоизлияния (СК). Однако в ряде случаев, из-за токсического воздействия излившейся крови

на спинно-мозговые корешки, могут возникнуть сильнейшие боли в позвоночнике с иррадиацией в различные дерматомы. Чаше страдает конский хвост, т. к. в терминальной цистерне скапливается наибольшее количество крови. В тех случаях, когда больные не поднимаются с постели, кровь может задерживаться в проксимальных отделах спинального канала, раздражая верхнешейные корешки, приводя к цервикалгии. Чтобы избежать диагностических ошибок, необходимо тщательно анализировать порядок появления клинических симптомов. При СК внезапно развившаяся (по типу удара) церебральная симптоматика (головная боль, тошнота, рвота) всегда предшествует ДА; последняя появляется спустя несколько часов, нарастает постепенно и выходит на первый план не ранее следующих суток. Не менее важным дифференциальным признаком является наличие менингеальной симптоматики, не только симптомов Кернига и Брудзинского, но и признаков тотальной гиперестезии (менингеальные симптомы I типа — гиперосмия, светобоязнь, гипергеязия, гиперракузия), реактивных болевых феноменов (менингеальные симптомы II типа — Пулатова, скуловой Бехтерева, Керера). При СК почти всегда нарушается сознание (делирий, психомоторное возбуждение, сопор, кома), отмечается гипертермия, лабильность пульса и артериального давления, кровоизлияния в сетчатку, поражение черепных нервов (чаще — глазодвигательного). Основным дифференциальным признаком — наличие крови в ликворе.

Под маской ДРП может протекать эпидурит. Первыми симптомами заболевания является локальная болезненность в позвоночнике; боли не связаны с движением, однако усиливаются при перкуссии остистого отростка над воспаленным участком. Одновременно присоединяется лихорадка, симптомы интоксикации. В крови — нарастающий лейкоцитоз, высокая СОЭ, сдвиг формулы влево. Постепенно боли приобретают связь с движением; появляются симптомы натяжения, чувствительные и двигательные расстройства в соответствующей

¹ Контактная информация: yakushinma@mail.ru

ших дерма- и миотомах. За счет раздражения листков твердой мозговой оболочки присоединяются менингеальные симптомы — ригидность затылочных мышц, Кернига, Брудзинского. Появление проводниковых расстройств свидетельствует о том, что спинной мозг циркулярно компримирован воспаленными эпидуральными тканями. Граница чувствительных и двигательных нарушений стремительно поднимается вверх, присоединяются тазовые расстройства, сепсис.

Внезапно возникшие боли в бедре или плече, отек, похолодание, цианоз, мраморность кожи указывают на тромбоз глубоких вен. Затруднение оттока крови от мягких тканей иногда сопровождается появлением симптомов натяжения, которые могут направить диагностику по ложному руслу. Из-за отека тканей не исключено появление гиперестезии; однако ее локализация обычно не соответствует зоне автономной иннервации корешка. Отличительной особенностью является диссоциация между выраженностью боли и относительно сохранным объемом движений в позвоночнике.

ДА с иррадиацией в грудь, живот, ягодицу, бедро характерна для стенозирующих процессов аорты (атеросклероз, тромбоз, расслаивающаяся аневризма). В анамнезе — пароксизмы перемежающейся хромоты (боль, слабость, онемение в ногах при ходьбе, проходящие в покое), зябкость ног, императивные позывы к мочеиспусканию, стенокардия, дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия. При осмотре часто обнаруживается снижение пульсации бедренной артерии (причем пульсация периферических артерий ног может оставаться сохранной). Боли при расслаивающейся аневризме напоминают симпаталгию, часто приступообразные с тенденцией к распространению вдоль позвоночника на ноги; на высоте приступа может развиваться коллаптоидное состояние. Иногда удается пропальпировать опухолевидное пульсирующее образование в области живота и выслушать над ним систолический шум. Дополнительные исследования — ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) брюшной полости.

При опухолях и воспалении поджелудочной железы боли носят опоясывающий характер, зачастую связаны с приемом пищи, сопровождаются повторной рвотой. В отличие от ДРП, максимум болезненности определяется не в пояснице, а в околопупочной области. Симптомы натяжения отсутствуют или слабо выражены. Дополнительные исследования — амилаза крови, диастаза мочи (при остром панкреатите концентрация их повышена), УЗИ, КТ брюшной полости.

У пациентов старших возрастных групп возможной причиной компрессии корешка, гораздо чаще, чем у молодых, может быть опухоль. Поэтому данный контингент нуждается в более частом назначении высокоточного обследования — магнитно-резонансной томографии. Некоторые симптомы являются прямым поводом для инициации онкологического поиска, в том числе:

- признаки поражения двух и более корешков;
- необычный характер боли: чувство прохождения электрического тока, вегетативная окрасченность (сверлящие, мозжащие, жгучие и т.д.), приступообразное течение;
- отсутствие связи с движением позвоночника;
- упорная икота;
- нарастающая дыхательная недостаточность;
- беспричинные отеки ног, асцит;
- появившаяся вместе с болью осиплость голоса, анизокория, синдром Горнера;

- лихорадка, симптомы интоксикации;
- связь боли с приемом пищи, глотанием, мочеиспусканием, половым сношением;
- патологические выделения из легких, кишечника, мочевого пузыря, влагалища;
- неуклонное нарастание боли, несмотря на проводимое лечение.

Некоторые физиологические особенности старческого организма заставляют дифференцированно подходить к назначению лечебных факторов в пожилом возрасте. Падение активности ферментативных и иммунной систем изменяют течение процессов биотрансформации, метаболизма и элиминации лекарственных средств из организма, что приводит к сужению терапевтического коридора. В результате побочные действия и осложнения лекарственной терапии возникают после 60 лет в 2 раза чаще, а после 70 лет — в 7 раз чаще, чем у пациентов среднего возраста [1].

Из-за сопутствующих нарушений сердечной деятельности пациенты хуже реагируют на воздействие электрических и электромагнитных полей. При выборе физиотерапевтических факторов для пожилого пациента необходимо руководствоваться следующими принципами [2]:

- отказ от агрессивных режимов воздействия (максимальная амплитуда, чрезмерно горячие, холодные факторы);
- минимальные дозы и кратность воздействия;
- ограничение воздействия электрических и электромагнитных полей на область сердца, шеи и проекцию желез внутренней секреции.

Сложнее обстоит дело с выбором рациональной фармакотерапии; действующие стандарты избивают антигериатрическими назначениями даже по отношению к возраст-ассоциированной патологии. Получить информацию о влиянии препарата на пожилую организм зачастую неоткуда, поскольку большинство лекарств не проходили соответствующих исследований. Довольно часто перечень критериев невключения в клиническое исследование содержит такие позиции, как «Любое серьезное заболевание, которое, вероятно, будет препятствовать проведению исследования» или «Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни меньше продолжительности исследования»; эти позиции, по сути, блокируют возможность апробации лекарств на пожилых людях [3].

Для преодоления этого барьера нами предложен альтернативный способ оценки степени влияния лечебных факторов на пожилую организм и течение гериатрической патологии, который базируется на расчете индекса гериотропности (ИГ).

$$\text{ИГ} = \frac{\sum \text{FR}^+_{\text{a}} + \text{P}^+_{\text{b}} - \sum \text{FR}^-_{\text{c}} - \sum \text{FR}^-_{\text{d}} - \text{P}^-_{\text{b}}}{\sum \text{P}} \times 100\%,$$

где ИГ — индекс гериотропности;

$\sum \text{FR}^+_{\text{a}}$ — суммарное значение коэффициента распространенности гериатрической патологии (КР — соответствует доле болеющих данным заболеванием на 100 граждан старше 60 лет; измеряется в баллах) в показаниях к назначению лечебного фактора;

P^+_{b} — наличие возрастных показаний, подтвержденных данными клинических исследований, т.е. указание в аннотации на приоритетное использование в пожилом возрасте (количественное значение соответствует 100);

$\sum \text{FR}^-_{\text{c}}$ — суммарное значение КР (соответствует доле болеющих данным заболеванием на 100 граждан старше 60 лет; измеряется в баллах) в противопоказаниях к назначению лечебного фактора;

Таблица 1

КР гериатрических заболеваний (Регистр долгожителей, 2014)

Нозологические формы	КР, %
Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей	12,6
Панкреатит	13,1
Гастрит, дуоденит	14,2
Сахарный диабет 2-го типа	14,2
Пиелонефрит	15,1
Гипотиреоз	15,4
Хроническая обструктивная болезнь легких	15,6
Болезни простаты	16,3
Артрозы	27,3
Остеохондроз позвоночника	51,1
Ишемическая болезнь сердца	53,2
Цереброваскулярные болезни	64,4
Болезни, проявляющиеся повышенным артериальным давлением	80,7

Таблица 2

КР гериатрических патологических состояний (Регистр долгожителей, 2014)

Патологические состояния	КР, %
Деменция	12,9
Депрессия	13,2
Аденит	14,1
Дизурия	23,1
Пресбиакюзис	38,5
Метеоризм	46,1
Инсомния	53,8
Остеопороз	65,4
Запор	83,8
Пресбиопия	92,2

Таблица 3

Коэффициент (F) повышения риска летального исхода в связи с возникновением заболевания

Нозологические формы	Коэффициент повышения риска летального исхода в течение года
Язвенная болезнь желудка, гастродуоденит	1,2
Онкологические заболевания	2
Сахарный диабет 2-го типа	2,5
Ишемическая болезнь сердца	3,1
Цереброваскулярные болезни	2,4
Болезни, проявляющиеся повышенным артериальным давлением	2

ΣfP_d^- — суммарное значение КР в побочных действиях к назначению лечебного фактора. При этом $f=1$, если побочное действие наблюдается более чем в 1% случаев, $f=0,1$, если побочное действие наблюдается менее чем в 1% случаев;

P_b^- — наличие верхней границы возрастных ограничений, т. е. указание в аннотации на запрет или ограниченное использование в пожилом возрасте (количественное значение соответствует 100);

ΣP — суммарное значение КР всех форм гериатрической патологии (количественное значение соответствует 1243,1).

Величина коэффициента распространенности рассчитана нами на основании обследования 535 пациентов пожилого и старческого возраста в рамках проекта «Регистр долгожителей» (табл. 1 и 2).

Источником информации о наличии гериатрической патологии в перечне показаний, противопоказаний и побочных действий лечебного фактора является государственный реестр лекарственных средств (www.grls.rosminzdrav.ru) и государственный реестр медицинских изделий (www.roszdravnadzor.ru/national_foreign.../Reg.../search_medproduct/).

Обобщенная функция ИГ в нормированном виде отображается величиной, находящейся в диапазоне: $100\% \leq \text{ИГ} \leq 100\%$.

При оценке негативного влияния лечебных факторов на пожилую организм необходимо учитывать степень опасности для жизни и состояния здоровья пациента. Запор и артериальная гипертония, имея приблизительно одинаковый КР (83,8 и 80,7), несут в себе разную потенциальную угрозу жизни и здоровью; эта угроза будет тем больше, чем в большей степени возникшее заболевание увеличивает вероятность летального исхода. Так, перенесенный инфаркт миокарда повышает риск летального исхода в 11,8 раза, возникновение у пациента онкологической патологии в 2 раза, ИБС — в 3,1 раза. В связи с этим при расчете ИГ мы ввели повышающий коэффициент (F), пропорциональный увеличению вероятности смертельного исхода от соответствующего заболевания и рассчитанный на основании анализа данных федеральной статистической отчетности «Показатели смертности мужчин и женщин старше трудоспособного возраста по основным классам болезней» (табл. 3).

Соотнеся и продифференцировав показания, противопоказания и побочные действия лечебных факторов относительно гериатрической патологии, можно разделить лечебные факторы на три категории: 1) факторы, позитивно влияющие на гериатрическую патологию; 2) факторы, не влияющие на гериатрическую патологию; 3) факторы, негативно влияющие на гериатрическую патологию.

Назначение пожилому пациенту факторов третьей категории оправдано лишь в том случае, если имеется абсолютное показание к его применению или профиль коморбидности (совокупность клинических проявлений заболевания) совпадает с перечнем показаний соответствующего лечебного фактора.

Консервативное лечение ДРП регламентируется приказом Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1547н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении межпозвонкового диска и других отделов позвоночника с радикулопатией» (далее — Стандарт).

Продолжительная болевая афферентация, являясь мощным стрессовым фактором, приводит к перераздражению лимбико-ретикулярных структур. Некупированные в первые дни боли приводят к перегрузке антиноцицептивной системы организма, формированию диэнцефальных, нейроэндокринных расстройств, депрессии, декомпенсации заболеваний внутренних органов. Лишь своевременное купирование болей может прервать этот порочный круг.

Расчет показывает, что ИГ для наркотических анальгетиков находится в зоне негативных значений (для регламентированного Стандартом трамадола —11,4). Из-за высокого риска осложнений и побочных действий на организм назначение препаратов данной группы пожилому пациенту оправдано лишь в случае ургентных состояний, сопровождающихся болевым шоком.

Альтернативным вариантом является назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Из НПВС, включенных в Стандарт, сопоставимым анальгетическим действием обладает кетопрофен. К сожалению, кетопрофен, как и все неселективные НПВС, обладает серьезными побочными эффектами, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что находит отражение в негативном ИГ (–3,1) [4].

Однако разработки последних лет позволили существенно повысить эффективность и безопасность кетопрофена путем выделения его биологически активной части — декскетопрофена (ДКП), представляющего собой водорастворимую соль правовращающего стереоизомера; торговое название препарата Фламадекс.

ДКП обладает существенными фармакологическими достоинствами; его действующая доза приблизительно в 2 раза меньше, чем у кетопрофена, а спектр побочных действий и вероятность их появления гораздо ниже [5–7].

Согласно данным анализа 34 контролируемых исследований, в которых исследовалась эффективность и безопасность ДКП, не было отмечено ни одного эпизода серьезных осложнений (таких как ЖКТ-кровотечение, инфаркт миокарда, инсульт или гибель пациента), связанных с этим препаратом [8].

Наиболее крупной работой, в которой изучалась безопасность ДКП, стало наблюдательное постмаркетинговое исследование испанских ученых X. Carpe и сотр. Они оценили частоту осложнений при использовании различных НПВС у 7337 больных: ДКП (n = 5429), диклофенак (n = 485), ибупрофен (n = 479), парацетамол (n = 459), метамизол натрия (n = 207), ацеклофенак (n = 103), напроксен (n = 74), пироксикам (n = 69) и дексibuпрофен* (n = 32). НПВС и парацетамол назначался при различных заболеваниях и патологических состояниях, сопровождавших выраженной болью: мышечно-скелетной патологии, головной боли, дисменорее и зубной боли. ДКП, парацетамол и метамизол показали наилучшую переносимость. Так, в сравнении с парацетамолом, риск развития ЖКТ-осложнений при использовании ДКП составил 1,3, ибупрофена — 1,57, напроксена 2,31, пироксикама 2,63, диклофенака — 3,37 (рис.) [9].

Расчетный ИГ ДКП (Фламадекс) имеет высокое позитивное значение (+4,69).

$$\text{ИГ (Фламадекс)} = \frac{\sum \text{FP}^+_{\text{a}} + \text{P}^+_{\text{b}} - \sum \text{FP}^-_{\text{c}} - \sum \text{FP}^-_{\text{d}} - \text{P}^-_{\text{b}}}{\sum \text{P}} \times 100\% =$$

$$= \frac{51,1 + 27,3 - (53,3 \times 0,1) - (46,1 \times 0,1) - (83,8 \times 0,1) - (16,3 \times 0,01) - (161,4 \times 0,001)}{1243,1} \times 100\% = +4,69\%$$

Помимо анальгетического действия ДКП обладает хорошим противовоспалительным и жаропонижающим эффектом [5–7]. На фоне его приема наблюдается достоверное снижение концентрации ряда провоспалительных медиаторов и цитокинов, в частности, интерлейкина-6, которое коррелирует с клиническим эффектом [10].

Несомненное достоинство ДКП — его быстрое действие, доказанное в исследовании P. Lema и соавт. В нем приняли участие 122 пациента с травмами нижних конечностей. Снижение боли ≤ 20% при использовании ДКП было достигнуто достоверно более часто, чем при назначении диклофенака [11].

Другие НПВС с позитивным значением ИГ, включенные в Стандарт, ранжируются в следующем порядке: нимесу-



Рис. Риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВС в сравнении с парацетамолом/метамизолом: данные наблюдательного исследования, n = 7337 [9]

лид (+3,3), мелоксикам (+1,7), диклофенак (+1,5). Остальные НПВС Стандарта, включая производные уксусной кислоты, пропионовой кислоты, коксибы, имеют отрицательное значение ИГ (самые низкие — у коксибов).

Из антидепрессантов наиболее приемлемы селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Назначение неселективных антидепрессантов ограничивается возможным развитием острой задержки мочеиспускания, особенно у мужчин с заболеваниями простаты. Возникшие дизурические расстройства могут быть неправильно истолкованы как тазовые, что может спровоцировать неоправданное хирургическое вмешательство. Антидепрессанты, включенные в Стандарт, ранжируются в следующем порядке: тразодон (+10,2), агомелатин (+1,02), кломипрамин (–3,02), флуоксетин (–5,3), дулоксетин (–7,15), венлафаксин (–10,02), циталопрам (–10,02), флувоксамин (–10,2), пароксетин (–10,2), амитриптилин (–11), имипрамин (–35,7).

Все антиконвульсанты, используемые для лечения ДРП, имеют отрицательное значение ИГ и ранжируются следующим образом: карбамазепин (–2,35), топирамат (–7,98), прегабалин (–8,36), габапентин (–10,7). Применять их для лечения банальной ДА в пожилом возрасте без крайней необходимости нежелательно.

Дополнительным способом прерывания болевой афферентации являются лечебные блокады; наиболее эффективны из них — корешковые и внутрикожные. При сопутствующих миофасциальных расстройствах хороший эффект оказывают внутримышечные блокады. Лидокаин менее опасен для пожилых пациентов (–8,87), чем новокаин (–13,2); лишь в случае выраженных нарушений сердечной проводимости предпочтение следует отдавать новокаину. Все без исключения глюкокортикоиды обладают токсичным действием на пожилую организм, поэтому использовать их для проведения лечебных блокад нежелательно. В отдельных случаях, при выраженных болях и низком индексе morbидности, возможно одно- или двукратное введение дексаметазона (–20,18).

Отек, постепенно нарастая на протяжении 3–5 дней, в значительной степени определяет выраженность болевого синдрома и интенсивность формирования спаечного процесса. Из мочегонных препаратов, включенных в Стандарт, позитивным ИГ (+16,8) обладает фуросемид. Оптимальная доза — 20–80 мг/сут внутрь в 3 приема на протяжении 2–5 суток.

Показанием для назначения миорелаксантов центрального действия является патологически повышенный тонус

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

поперечно-полосатой мускулатуры (миофасциальный синдром). В пожилом возрасте предпочтение следует отдавать толперизону (+14,63).

В случае нарушения сна препаратом выбора для пожилых пациентов является зопиклон (+4,22).

До сих пор нет единого мнения по поводу местного назначения сухого тепла и разогревающих растирок в остром периоде ДРП. Противники подобного рода терапии исходят из того, что тепло усиливает отек. Мы считаем, что горчичники, перцовый пластырь, шерсть, горячий песок и соль не могут существенно изменить температуру тканей на глубине 10 см, отделенных многочисленными термоизолирующими прослойками, зато способны привести к благоприятным рефлекторным сдвигам — уменьшению болей и мышечного напряжения и, как следствие этого, улучшению микроциркуляции в пораженном двигательном сегменте.

Основное требование к проведению рефлексотерапии в остром периоде ДРП — безболевого режим; пациент должен суметь выдержать 20–30 минут нахождения в неизменной позе.

Магнито-лазерная терапия с использованием высококачественного импульсного инфракрасного излучения на болевые точки (на каждую — по 1 минуте, всего 4–5 точек). Максимальная доза излучения — 1 Дж, назначают с первого дня, всего 5–10 сеансов.

Выпадение грыжи ни в коем случае не является противопоказанием для назначения мануальной терапии. На пораженном сегменте в первые дни работать нежелательно, т.к. отекавшие ткани легко ранимы; лучше дождаться регресса отека (3–7 сутки). На других уровнях манипуляции проводят с первых суток, но с обязательным соблюдением безболевого режима, т.е. с исключением приемов, вызывающих резкое усиление боли.

В подостром периоде экссудативная фаза воспаления сменяется продуктивной. Вокруг грыжи постепенно формируются спайки, которые деформируют эпидуральное пространство, сдавливают корешки, иногда фиксируют их к окружающим связкам и оболочкам.

Стабилизация или уменьшение боли (обычно 3–7 сутки) является сигналом к присоединению постизометрической релаксации. Мобилизационные приемы проводят в безболевого режиме из положения на спине (разгибание согнутых в коленном и тазобедренном суставах ног), животе (подъем прямой ноги), боку (вращение таза назад, плеча вперед).

Из физиопроцедур на этой стадии используют:

- электрофорез лидокаина, эуфиллина, карипазима (последние два особенно эффективны при затянувшемся обострении);
- в случае выраженной миотонической реакции — электрофорез оксидибутирата натрия;
- для профилактики образования спаек — электрофорез ферментов (лидаза, папаин);
- если преобладают чувствительные расстройства — дарсонвализация, ультратонотерапия;
- при наличии парезов — электрофорез прозерина, кальция, дибазола;
- в случае вегетативных нарушений — магнитотерапия, ДМВ-терапия;
- для улучшения венозного оттока — фонофорез троксевазина с нативным глицерином (в соотношении 1:1), 4,0 на кожу, по 3 минуте на поле, до 4 полей.

В конце третьей недели акцент в лечении смещается в сторону физических методов; медикаментозные препараты, кроме антидепрессантов, отменяют. Продолжают мануальную тера-

пию, массаж, расширяют спектр лечебной физической культуры (по-прежнему избегая наклонов, поворотов и подъема тяжести).

Если сохраняется выраженное ограничение движений в позвоночнике, анталгический сколиоз, назначают тракционную терапию (30–40% веса пациента).

При наличии парезов используют чрескожную короткоимпульсную электронейростимуляцию; в случае вегетативных расстройств — магнитотерапию или ДМВ-терапию — 30–40 Вт, в течение 10–12 минут; если имеются чувствительные расстройства — дарсенваль 6–8 минут на поле. Лечение продолжают до полной или значительной ликвидации болевого синдрома.

Самый непредсказуемый — поздний восстановительный период (6 недель — полгода). Больной ощущает себя здоровым, но диск еще не зарубцевался. Чтобы избежать неприятных последствий, при любых физических нагрузках рекомендуется ношение люмбосакрального бандажа. Мануальную терапию продолжают во все более урежающемся режиме: 1 сеанс в неделю, в 2, в 3, в 2 и 3 месяца. Больному рекомендуют бальнеотерапию в условиях его родной местности. Неплохо помогает теплотечение: озокерит (52–54 °C) в течение 15 минут и грязелечение (40–42 °C) в течение 15 минут.

Остаточные боли снимаются с помощью радоновых ванн (40 нКи/л). На пожилых людей, метеопатов и страдающих сердечной недостаточностью хорошо действуют хлоридно-натриевые ванны (2 г/л) с добавлением 100,0 йодобромистого раствора. При сопутствующих артралгиях предпочтение отдают сульфидным (сероводородным) ваннам (100–150 мг/л). Для релаксации мышц и обезболивания используют скипидарные ванны. ■

Литература

1. Шабалин В. Н. Руководство по геронтологии / Под ред. В. Н. Шабалина. М., 2005. 795 с.
2. Ярыгин В. Н. Руководство по геронтологии и гериатрии / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. М.: Гэотар-Мед. 2003.
3. Лазебник Л. Б. Практическая гериатрия / Под ред. Л. Б. Лазебника. Избранные клинические и организационные вопросы. М., 2002. 555 с.
4. Lanza F., Codispoti J., Nelson E. An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over-the-counter doses of ketoprofen and acetaminophen // Am J Gastroenterol. 1998, 93 (7), 1051–1054.
5. Barbano J. M., Antonijoo R., Gich J. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen // Clin Pharmacokinet. 2001, 40 (4), 245–262.
6. Rodríguez M. J., Arbós R. M., Amaro S. R. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller // Expert Rev Neurother. 2008 Nov; 8 (11): 1625–1640. DOI: 10.1586/14737175.8.11.1625.
7. Walczak J. S. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol // Pain Manag. 2011 Sep; 1 (5): 409–416. DOI: 10.2217/pmt.11.42.
8. Moore R. A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain // BMC Clin Pharmacol. 2008, Oct 31; 8: 11. DOI: 10.1186/1472–6904–8–11.
9. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care // Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2009 Oct; 31 (8): 533–540. DOI: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.
10. Iohom G., Walsh M., Higgins G., Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty // Br J Anaesth. 2002, 88 (4), 520–526.
11. Leman P., Kapadia Y., Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury // Emerg Med J. 2003, 20 (6), 511–513.

ФЛАМАДЕКС®

Просто сильнее



Реклама

- Новое поколение НПВП
- Более мощный анальгетический эффект*

МНН: декскетопрофен

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг / 2 мл. №5,
таблетки 25 мг №10

Информация для специалистов здравоохранения.

Регистрационный номер: ЛП - 002805 от 12.01.15 г. ЛП-003279 от 27.10.2015 г.

Для медицинских конференций.

* Эффективность и переносимость парентерального декскетопрофена после хирургического вмешательства по поводу межпозвонковой грыжи. Р. Т. Jamdade, I. A. Porwal, 2011

Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016

А. А. Визель¹, доктор медицинских наук, профессор

И. Ю. Визель, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

Резюме. Представлен обзор литературы, посвященный последним обновлениям в классификации, методах оценки состояния больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), лечению. Возможности импортозамещения в терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эпидемиология, лечение.

Abstract. An overview of the literature on the latest innovations in the classification, methods for assessing the condition and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is provided. Possibilities of import substitution in COPD therapy were also discussed.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, epidemiology, treatment.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — обычно предотвратимое и курябельное заболевание, характеризующееся постоянным ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенной хронической воспалительной реакцией дыхательных путей и легких в ответ на контакт с вредными частицами и газами. Обострения и сопутствующие заболевания способствуют более тяжелому течению болезни.

Это определение болезни сохранилось в документе международной организации, которая именует себя как Глобальная инициатива по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) и ведет постоянный мониторинг этой проблемы, а также представляет врачам свои ежегодные документы. Последнее обновление GOLD-2016 [1] уменьшилось в объеме и имеет ряд дополнений, которые мы обсудим в этой статье. В России большинство положений GOLD одобрены и реализованы в национальных клинических рекомендациях [2].

Эпидемиология

Проблема ХОБЛ является значимой проблемой для здравоохранения и останется таковой, пока доля курящего населения будет оставаться высокой. Отдельной проблемой является ХОБЛ

у некурящих людей, когда развитие болезни связывают с промышленными загрязнениями, неблагоприятными условиями труда как в городской, так и в сельской местности, контактом с дымами, металлами, углем, другими промышленными пылями, химическими испарениями и т. п. Все это приводит к рассмотрению варианта ХОБЛ как профессионального заболевания [3, 4]. Согласно данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения в Российской Федерации заболеваемость ХОБЛ с 2005 до 2012 г. увеличилась с 525,6 до 668,4 на 100 тыс. населения, т.е. динамика прироста составила более 27% [5].

На сайте Всемирной организации здравоохранения представлена структура причин смерти за последние 12 лет (2010–2012 гг.), в которой ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей делят 3–4 место, а суммарно фактически выходят на первое место [6]. Однако при делении стран по уровню дохода населения эта позиция меняется. В странах с низким доходом население не доживает до терминальных стадий ХОБЛ и умирает от инфекций нижних дыхательных путей, состояний, связанных с ВИЧ-инфекцией, от диареи. ХОБЛ в этих странах не входит в первую десятку причин смерти. В странах с высоким доходом на душу населения ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей делят 5–6 места, а лидерами являются ишемическая болезнь сердца и инсульт. При достатке

выше среднего ХОБЛ вышла на третье место в причинах смерти, а ниже среднего — на 4-е. В 2015 г. был проведен систематический анализ 123 публикаций, посвященных распространенности ХОБЛ среди населения в возрасте 30 лет и старше в мире за период с 1990 до 2010 г. За этот период распространенность ХОБЛ увеличилась с 10,7% до 11,7% (или с 227,3 млн до 297 млн больных ХОБЛ). Наибольший рост показателя был среди американцев, наименьший — в Юго-Восточной Азии. Среди горожан распространенность ХОБЛ увеличилась с 13,2% до 13,6%, а среди сельских жителей — с 8,8% до 9,7%. Среди мужчин ХОБЛ встречалась почти в 2 раза чаще, чем среди женщин — 14,3% и 7,6%, соответственно [7]. Для Республики Татарстан ХОБЛ также является актуальной проблемой. По данным на конец 2014 г. в Татарстане было зарегистрировано 73838 больных ХОБЛ, смертность составляла 21,2 на 100 тысяч населения, а летальность — 1,25% [8].

Неблагоприятная динамика эпидемиологии ХОБЛ констатируется несмотря на большой прогресс в клинической фармакологии бронхолитиков и противовоспалительных препаратов. Наряду с повышением качества, селективности действия, новые препараты становятся все дороже, значительно увеличивая экономическое и социальное бремя ХОБЛ для системы здравоохранения (по экспертным оценкам Общественного фонда «Качество жизни» экономическое бремя ХОБЛ

¹ Контактная информация:
lordara@inbox.ru

для РФ в ценах 2013 г. оценивалось более чем в 24 млрд руб., при этом почти в 2 раза превышая экономическое бремя бронхиальной астмы) [16].

Оценка эпидемиологических данных по ХОБЛ затруднена рядом объективных причин. Прежде всего, до последнего времени в кодах МКБ-10 эта нозология оказывалась в одной графе с бронхоэктатической болезнью. В обновленной версии классификации эта позиция устранена, но она должна стать законодательно закрепленной и согласованной со статистиками Министерства здравоохранения РФ, Росздравнадзора, Роспотребнадзора и Росстата. Пока эта позиция не реализована, что оказывает негативное влияние на прогнозирование объемов медицинской помощи и бюджетирования средств ОМС.

Клиника и диагностика

ХОБЛ является предотвратимым состоянием, поскольку причины его хорошо известны. Прежде всего — это курение. В последней редакции GOLD наряду с курением к факторам риска ХОБЛ отнесены профессиональные пыли и химические воздействия, загрязнение воздуха в помещениях при приготовлении пищи и отоплении (особенно среди женщин в развивающихся странах) [1].

Второй проблемой является то, что критерием окончательного диагноза ХОБЛ является наличие данных спирометрии форсированного выдоха после пробы с бронхолитиком короткого действия. Понятная и обеспеченная широким спектром оборудования процедура — спирометрия так и не получила должного распространения и доступности в мире. Но даже при доступности метода важно контролировать качество записи и интерпретации кривых [9, 10]. Следует отметить, что согласно GOLD последнего пересмотра спирометрия необходима для постановки окончательного диагноза ХОБЛ, тогда как раньше она использовалась для подтверждения диагноза ХОБЛ [1].

Сопоставление симптомов, жалоб и спирометрии при диагностике ХОБЛ является предметом исследований и дополнений в руководства. С одной стороны, в недавно опубликованном исследовании распространенности бронхообструктивного синдрома на северо-западе России было показано, что прогностическое значение симптомов не превышает 11% [11].

В то же время крайне важно акцентировать врачей, особенно терапевтов, врачей общей практики и врачей семейной медицины, на наличие характерных симптомов ХОБЛ, чтобы своевременно выявлять этих пациентов и осуществлять их правильную дальнейшую маршрутизацию [12]. В последней редакции GOLD отмечено, что «кашель и продукция мокроты связаны с увеличением смертности у больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ», а оценка ХОБЛ основана на выраженности симптомов, риска будущих обострений, тяжести спирометрических нарушений и выявлении сопутствующих заболеваний [1].

Положение об интерпретации спирометрии при ХОБЛ совершенствуется год от года [13]. Абсолютное значение отношения $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ может привести к гипердиагностике ХОБЛ у людей старшего возраста, поскольку нормальный процесс старения приводит к снижению легочных объемов и потоков, а также может привести к гиподиагностике ХОБЛ у людей в возрасте до 45 лет. Эксперты GOLD отмечали, что концепция определения степеней нарушения только на основании ОФВ_1 недостаточно точна, но альтернативной системы не существует. Наиболее тяжелая степень спирометрических нарушений GOLD 4 не включает в себя ссылку на наличие дыхательной недостаточности [1]. В связи с этим современная сбалансированная позиция оценки больных ХОБЛ как с точки зрения клинической оценки, так и согласно спирометрическим критериям в наибольшей степени отвечает требованиям реальной клинической практики. Решение о лечении рекомендовано принимать на основании влияния болезни на состояние пациента (симптомы и ограничение физической активности) и риска будущего прогрессирования болезни (особенно частоты обострений).

Следует отметить, что острая проба с бронхолитиками короткого действия (сальбутамол, фенотерол, фенотерол/ипратропия бромид) рекомендована как посредством дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), так и при небулизации этих препаратов. Значения ОФВ_1 и $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ после бронхолитика являются решающими для постановки диагноза ХОБЛ и оценке степени спирометрических нарушений. В то же время признано, что проба с бронхолитиком потеряла ведущую позицию как в дифференциаль-

ной диагностике бронхиальной астмы и ХОБЛ, так и в прогнозе эффективности последующего применения бронхолитиков длительного действия.

С 2011 г. всех больных ХОБЛ рекомендовано делить на группы ABCD на основании трех координат — спирометрические градации согласно GOLD (1–4), частота обострений (или одна госпитализация) в течение последнего года и ответы на стандартизированные вопросники (CAT, mMRC или CCQ). Создана соответствующая таблица, которая представлена также и в GOLD пересмотра 2016 г. [1]. К сожалению, применение вопросников остается приоритетом в тех медицинских центрах, где проводятся активные эпидемиологические и клинические исследования, тогда как в широкой клинической практике в государственных учреждениях здравоохранения оценка больных ХОБЛ с применением CAT, mMRC или CCQ по целому ряду причин является скорее исключением, чем правилом.

Российские федеральные рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ отражают все критерии, предложенные GOLD, но включать их в медицинскую документацию при описании ХОБЛ пока не обязательно. Согласно отечественным рекомендациям диагноз ХОБЛ строится следующим образом:

«Хроническая обструктивная болезнь легких...» и далее следует оценка:

- степени тяжести (I–IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженности клинических симптомов: выраженные ($\text{CAT} \geq 10$, $\text{mMRC} \geq 2$, $\text{CCQ} \geq 1$), невыраженные ($\text{CAT} < 10$, $\text{mMRC} < 2$, $\text{CCQ} < 1$);
- частоты обострений: редкие (0–1), частые (≥ 2);
- фенотипа ХОБЛ (если это возможно);
- сопутствующих заболеваний.

При проведении исследований и сопоставлении зарубежных публикаций по ХОБЛ до 2011 г. и позднее следует понимать, что деление ХОБЛ по спирометрическим критериям 1–4 и по группам ABCD не тождественно. Самый неблагоприятный вариант ХОБЛ — GOLD 4 не полностью соответствует типу D, поскольку в последнем могут быть как больные с признаками GOLD 4, так и с большим количеством обострений в течение последнего года [14].

Лечение ХОБЛ является одним из самых динамичных разделов руководств и рекомендаций. Подход к лечению начинается с элиминации повреж-



дающего агента — прекращения курения, смены вредной работы, улучшения вентиляции в помещениях и т. п.

Важно, чтобы отказ от курения рекомендовали все медицинские работники. Компромисс одного врача в цепочке контактов больного ХОБЛ может иметь необратимые последствия — пациент останется курильщиком и тем самым ухудшит прогноз своей жизни. В настоящее время разработаны медикаментозные методы отказа от курения — никотинзамещающие и блокирующие допаминовые рецепторы (лишающие пациента «удовольствия от курения»). В любом случае решающую роль играет волевое решение самого пациента, поддержка близких и аргументированные рекомендации медицинского работника.

Доказано, что больные ХОБЛ должны вести максимально возможный физически активный образ жизни, разработаны специальные фитнес-программы. Физическая активность рекомендована и для реабилитации больных после обострений. Врач должен знать о возможности развития депрессии у больных ХОБЛ тяжелого течения. Эксперты GOLD расценивают депрессию как фактор риска неэффективности реабилитационных программ [1]. Для предупреждения инфекционных обострений ХОБЛ рекомендуется сезонная вакцинация от гриппа, а после 65 лет — пневмококковая вакцинация.

Терапия

Лечение ХОБЛ определяется периодами болезни — стабильным течением и обострением ХОБЛ.

Врач должен четко понимать задачи ведения больного со стабильной ХОБЛ. Он должен облегчить симптомы (одышку и кашель), улучшить переносимость физических нагрузок (пациент должен быть способен по крайней мере обслуживать себя). Необходимо снизить риск, которому подвергается больной ХОБЛ: максимально возможно замедлить прогрессирование болезни, предупредить и своевременно лечить обострения, снизить вероятность смерти, оказывать влияние на качество жизни больных и на частоту рецидивов болезни. Предпочтение должно отдаваться ингаляционным бронхолитикам длительного действия (в сравнении с ингаляционными средствами короткого действия и оральными препаратами). Однако при этом необходимо учитывать, что уже более 30 лет успешно применяется в клинической практике и входит в отечественные стандарты терапии и клинические рекомендации комбинация ипратропия бромид с фенотеролом (табл., препарат 1 и 2) в виде ДАИ и раствора для небулайзерной терапии.

В документ GOLD последнего пересмотра был добавлен олодатерол*. Ранее в этом перечне были формотерол (табл.,

препарат 3), тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопиррония бромид, индакатерол. Среди них препараты с бета2-адреномиметическим (ДДБА) и М3-холиноблолирующими (ДДАХ) эффектами. Каждый из них в больших рандомизированных исследованиях показал свою эффективность и безопасность, но последнее поколение препаратов представляет собой фиксированные комбинации бронхолитиков длительного действия с разными механизмами расширения бронхов (индакатерол/гликопирроний, олодатерол/тиотропия бромид, вилантерол/умеклидиния бромид).

Сочетание препаратов длительного действия на постоянной основе и короткого действия по потребности допускается экспертами GOLD, если препараты одного типа недостаточны для контроля состояния больного [1].

При этом в последний актуальный Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) на 2016 г. [17] включены в моноформе только три селективных бета2-адреномиметика, в т. ч. салбутамол (табл., препарат 5) и формотерол (табл., препарат 3) и три антихолинергических средства, в т. ч. ипратропия бромид (табл., препарат 7 и 8).

При подборе бронхолитика предельно важно назначить то устройство доставки препарата, которое понятно и удобно пациенту, и он не будет совершать ошибок при его использовании. Почти каждый новый препарат имеет более новую и совершенную систему доставки (особенно это касается порошковых ингаляторов). И каждое из таких ингаляционных устройств имеет свои сильные и слабые стороны.

Назначение бронхолитиков перорально должно быть исключением из правил, их применение (в том числе теофиллина) сопровождается большей частотой нежелательных лекарственных реакций без преимуществ в бронхорасширяющем эффекте.

Проба с бронхолитиками короткого действия долгое время считалась веским аргументом к назначению или неназначению регулярной бронхолитической терапии. В последней редакции GOLD отмечено ограниченное прогностическое значение этой пробы, а эффект препаратов длительного действия в течение года не зависит от результата этой пробы.

За последние три десятилетия отношение врачей к применению инга-

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

ляционных глюкокортикостероидов (иГКС) менялось. Вначале была предельная осторожность, затем практиковалось применение иГКС всем больным с ОФВ₁ менее 50% от должных величин, и теперь их применение ограничено определенными фенотипами ХОБЛ. Если в терапии бронхиальной астмы иГКС составляют основу базисной противовоспалительной терапии, то при ХОБЛ их назначение требует веских обоснований. Согласно современной концепции иГКС рекомендованы при 3–4 стадии или при типах С и D по GOLD. Но даже и при этих стадиях и типах при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ с редкими обострениями эффективность иГКС не высока.

В последней редакции GOLD отмечено, что отмена иГКС у больных ХОБЛ с низким риском обострений может быть безопасной, но им обязательно следует оставить в качестве базисной терапии длительно действующие бронхолитики. Комбинация иГКС/ДДБА для однократного применения не показала значимых различий в отношении эффективности по сравнению с двукратным применением [1]. В связи с этим применение иГКС обосновано при сочетании бронхиальной астмы и ХОБЛ (фенотип с перекрестом двух болезней), у больных с частыми обострениями и ОФВ₁ менее 50% от должных. Одним из критериев эффективности иГКС является повышение количества эозинофилов в мокроте больного ХОБЛ. Фактором, который заставляет проявлять обоснованную настороженность при использовании иГКС при ХОБЛ, является повышение частоты пневмоний, связанное с увеличением дозы ингаляционного стероида. С другой стороны, наличие выраженной эмфиземы свидетельствует о малой перспективности назначения иГКС ввиду необратимости нарушений и минимального воспалительного компонента.

Все эти рассуждения несколько не умаляют целесообразности применения фиксированных комбинаций иГКС/ДДБА при ХОБЛ с наличием показаний. Длительная монотерапия иГКС при ХОБЛ не рекомендуется, поскольку она менее эффективна, чем комбинация иГКС/ДДБА, и сопряжена с увеличением риска развития инфекционных осложнений (гнойного бронхита, пневмонии, туберкулеза) и даже учащения переломов костей [1]. Такие фиксированные комбинации, как сальметерол + флутиказон (табл.,

препарат 4) и формотерол + будесонид, имеют не только большую доказательную базу в рандомизированных клинических исследованиях, но и подтверждение в реальной клинической практике при терапии пациентов с ХОБЛ 3–4 стадии по GOLD.

Системные глюкокортикостероиды (сГКС) не рекомендуются при стабильной ХОБЛ, поскольку их длительное применение вызывает серьезные нежелательные лекарственные реакции, подчас сопоставимые по тяжести с основной болезнью, а короткие курсы вне обострения не оказывают значимого эффекта. Врач должен понимать, что назначение сГКС на постоянной основе является терапией отчаяния, признанием того, что все остальные более безопасные варианты терапии исчерпаны. Это же касается применения парентеральных депо-стероидов.

Для больных с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями, с бронхитическим фенотипом болезни, у которых применение ДДБА, ДДАХ и их комбинаций не дает необходимого эффекта, применяются ингибиторы фосфодиэстеразы-4, среди которых в клинике применяется только рофлумиласт (один раз в день внутрь).

Обострение ХОБЛ — это ключевое негативное событие в течении этой хронической болезни, которое отрицательно влияет на прогноз пропорционально количеству повторных обострений в течение года и тяжести их течения. Обострение ХОБЛ — это острое состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии [1]. Не следует переоценивать значимости ХОБЛ в ухудшении состояния больных. Такие острые состояния, как пневмония, пневмоторакс, плеврит, тромбоэмболия и подобные, у больного с хронической одышкой должны быть предметами исключения, когда врач предполагает обострение ХОБЛ.

При оценке больного с признаками обострения ХОБЛ важно определить основное направление терапии — антибиотика при инфекционном обострении ХОБЛ и бронхолитики/противовоспалительные препараты при нарастании бронхообструктивного синдрома без показаний к антибиотикам.

Наиболее частой причиной обострения ХОБЛ является вирусная инфекция верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов. Обострение распознает-

ся как по нарастанию респираторных симптомов (одышки, кашля, количества и гнотности отходящей мокроты), так и по повышению потребности в применении бронхолитиков короткого действия. Однако причинами обострения могут быть также возобновление курения (или иного загрязнения вдыхаемого воздуха, в т. ч. промышленные), либо нарушения в регулярности проводимой постоянной ингаляционной терапии.

При лечении обострения ХОБЛ главная задача — минимизировать влияние этого обострения на последующее состояние пациента, что требует быстрой диагностики и адекватной терапии. В зависимости от тяжести важно определить возможность лечения в амбулаторных условиях или в стационаре (или даже в отделении интенсивной терапии). Особое внимание следует уделять больным, которые имели обострения в прошлые годы. В настоящее время больные с частыми обострениями рассматриваются как стойкий фенотип, среди них риск последующих обострений и ухудшения прогноза выше.

Необходимо при первичном обследовании оценить сатурацию и состояние газов крови и при гипоксемии сразу начать низкотоковую оксигенотерапию. При крайне тяжелой ХОБЛ применяют неинвазивную и инвазивную вентиляцию легких.

Универсальными препаратами первой помощи являются бронхолитики короткого действия — бета2-адреномиметики (сальбутамол (табл., препарат 5), фенотерол (табл., препарат 5)) или их сочетания с антихолинергическими средствами (ипратропия бромид (табл., препарат 7 и 8)). В остром периоде рекомендуется применение лекарственных препаратов посредством любых ДАИ, в том числе со спейсером. Применение же растворов лекарственных препаратов в остром периоде посредством доставки через небулайзеры любого типа (компрессорные, ультразвуковые, меш-небулайзеры) является более целесообразным. Доза и кратность применения определяются состоянием пациента и объективными данными.

Если состояние больного позволяет, то преднизолон назначают внутрь в дозе 40 мг в сутки на 5 дней. Пероральные кортикостероиды при лечении обострений ХОБЛ приводят к улучшению симптомов, легочной функции, уменьшают вероятность неэффективности терапии обострений и сокращают дли-

тельность госпитализации во время обострений. Системные кортикостероиды при лечении обострений ХОБЛ могут уменьшить частоту госпитализаций из-за повторных обострений в течение последующих 30 дней. Внутривенное введение показано только в палате интенсивной терапии, и только до момента, когда больной сможет принимать препарат внутрь.

После короткого курса сГКС (или без него) при среднетяжелом обострении рекомендуется небулизация иГКС — до 4000 мкг в сутки будесонида (при применении суспензии будесонида нельзя применять ультразвуковой небулайзер, т.к. происходит разрушение действующего вещества в суспензии, и не желательно ингалировать суспензии через мембранный (mesh) небулайзер, т.к. существует серьезная возможность засорения миниатюрных отверстий мембраны небулайзера суспензией, что приведет с одной стороны к недополучению терапевтической дозы, а с другой к неисправности мембраны небулайзера и необходимости её замены). Альтернативу может представлять раствор будесонида (табл., препарат 9), разработанный и выпускаемый в России, который совместим с любыми типами небулайзеров, что является удобным как для стационарного, так и для амбулаторного применения.

Показанием к применению антибиотиков при ХОБЛ является усиление одышки и кашля с гнойной мокротой. Гнойность мокроты является ключевым критерием для назначения антибактериальных средств. Эксперты GOLD рекомендуют аминопенициллины (в том числе с ингибиторами бета-лактамаз), новые макролиды и тетрациклины (в России к ним имеется высокий уровень резистентности респираторных патогенов). При высоком риске или очевидном высеве синегнойной палочки из мокроты больного ХОБЛ лечение акцентировано на этот возбудитель (ципрофлоксацин, левофлоксацин, антисинегнойные бета-лактамы). В других случаях антибиотики не показаны.

Сопутствующим заболеваниям при ХОБЛ посвящена 6-я глава последнего издания GOLD [1]. Наиболее частыми и важными сопутствующими заболеваниями являются ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ не отличается от их терапии у больных без ХОБЛ. Особо отмечено, что среди бета1-блокаторов должны

использоваться только кардиоселективные препараты.

Остеопороз также часто сопутствует ХОБЛ, при этом лечение ХОБЛ (системные и ингаляционные стероиды) может способствовать снижению плотности костей. Это делает диагностику и лечение остеопороза при ХОБЛ важной составляющей в ведении больных.

Тревожность и депрессия ухудшают прогноз ХОБЛ, затрудняют реабилитацию больных. Они чаще встречаются у более молодых больных с ХОБЛ, у женщин, при выраженном снижении ОФВ₁, при выраженном кашлевом синдроме. Лечение этих состояний также не имеет особенностей при ХОБЛ. Физическая активность, фитнес-программы могут сыграть положительную роль в реабилитации больных с тревожностью и депрессией при ХОБЛ.

Рак легких часто встречается у больных ХОБЛ и является наиболее частой причиной смерти больных ХОБЛ с нетяжелым течением. Инфекции дыхательных путей нередко встречаются при ХОБЛ и провоцируют развитие обострений. Ингаляционные стероиды, применяемые при тяжелом течении ХОБЛ, увеличивают вероятность развития пневмонии. Повторные инфекционные обострения ХОБЛ и сопутствующие инфекции при ХОБЛ повышают риск развития антибиотикорезистентности в этой группе больных в связи с назначением повторных курсов антибиотиков.

Лечение метаболического синдрома и сахарного диабета при ХОБЛ проводится в соответствии с существующими рекомендациями лечения этих заболеваний. Фактором, участвующим этот вид коморбидности, является применение сГКС.

Заключение

Предельно важна работа врачей по сохранению больных в контингентах дополнительного лекарственного обеспечения. Отказ граждан от этой инициативы в пользу монетизации льгот приводит к снижению потенциальных затрат на лекарства больных, остающихся приверженными льготе. Связь уровней лекарственного обеспечения с клиническим диагнозом (ХОБЛ или бронхиальная астма) вносит свой вклад как в искажение статистических данных, так и необоснованных затрат в существующей системе лекарственного обеспечения.

В целом ряде регионов России отмечен «кадровый голод» в специалистах пульмонологах и аллергологах, что является значимым неблагоприятным факто-

ром применительно к возможности оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам с обструктивными бронхолегочными заболеваниями [15]. В целом ряде регионов России происходит общее сокращение коечного фонда. При этом существующие «пульмонологические койки» еще и подвергаются процессу перепрофилирования для оказания медицинской помощи по другим терапевтическим направлениям. Наряду с этим сокращение коечного фонда по профилю «пульмонология» нередко не сопровождается адекватным пропорциональным обеспечением амбулаторной и стационарзамещающей помощи.

Анализ реальной клинической практики в России свидетельствует о недостаточной приверженности врачей в своих назначениях принятым стандартам ведения ХОБЛ [11]. Переход пациентов на самообеспечение лекарствами приводит к снижению приверженности лечению, нерегулярному использованию препаратов. Одним из способов повышения приверженности терапии стали школы астмы и ХОБЛ, работа которых организована на регулярной основе далеко не во всех регионах РФ.

Таким образом, ХОБЛ является весьма распространенным в мире и РФ заболеванием, которое создает существенную нагрузку на систему здравоохранения и экономику страны. Диагностика и лечение ХОБЛ постоянно совершенствуются, а основные факторы, которые поддерживают высокую распространенность ХОБЛ в популяции людей второй половины жизни, — это не снижающееся количество людей, курящих 10 и более лет, и вредные производственные факторы. Значимым настораживающим аспектом является отсутствие динамики смертности в сторону уменьшения, несмотря на появление все новых лекарственных препаратов и средств доставки. Решение проблемы может состоять в повышении доступности лекарственного обеспечения пациентов, чему максимально должна способствовать государственная программа импортозамещения*, в своевременной диагностике и повышении приверженности пациентов к назначенной терапии. ■

* Для государственных и муниципальных нужд приоритетность лекарственного обеспечения пациентов отечественными препаратами и ограничение допуска закупок препаратов, происходящих из иностранных государств, определены Постановлением Правительства РФ от 30 ноября 2015 г. № 1289.



Наука во имя жизни
Опыт на страже здоровья
Бизнес на благо общества

Эффективные терапевтические решения для лечения
хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы



РУ: ЛП-002051



РУ: ЛП-002166



РУ: ЛП-003080



РУ: ЛП-002166



РУ: ЛП-003125



РУ: ЛП-003400



РУ: Р N002275/02



РУ: ЛП-003139



РУ: ЛП-002943-020415



РУ: Р N000442/02



Компания «Натива» является исполнителем государственных контрактов Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»

ПРОИЗВОДСТВО ПОЛНОГО ЦИКЛА,
СЕРТИФИЦИРОВАННОЕ В СООТВЕТСТВИИ
СО СТАНДАРТАМИ GMP



Информация предназначена только для специалистов здравоохранения
Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «Натива» по адресу: 143402, Московская область, Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, (495) 608-33-80, (495) 644-57-67, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro

Реклама

Препараты для терапии ХОБЛ								Таблица
№	МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Способ применения и дозы	Производитель	Перечень ЖНВЛП	Регистрационный номер	
1	Ипратропия бромид + Фенотерол	Ипратерол-натив	Раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл. 20 мл, флакон из темного стекла № 1	Острый бронхоспазм: 0,5–1 мл (10–20 капель). В особенно тяжелых случаях до 2,5 мл (50 капель). Максимальная доза 4,0 мл (80 капель). Максимальная суточная доза 8,0 мл (160 капель) Курсовое и длительное лечение 1–2 мл (20–40 капель) до 4 раз в сутки	ООО «Натива», Россия	Да	ЛП-002166	
2	Ипратропия бромид + Фенотерол	Ипратерол-аэронатив	Аэрозоль для ингаляций 20 мкг/доза + 50 мкг/доза. 200 доз, баллон из нержавеющей стали	Взрослые и дети старше 6 лет. Лечение приступов бронхоспазма: 2 ингаляционных дозы аэрозоля. Прерывистая и длительная терапия: по 1–2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1–2 ингаляции 3 раза в день)	ООО «Натива», Россия	Да	ЛП-003359	
3	Формотерол	Формотерол-натив	Капсулы с порошком для ингаляций, 12 мкг. № 30 или № 60 вместе с устройством для ингаляций	Регулярная поддерживающая терапия: 12–24 мкг (1–2 капс.) 2 раза в сутки. Профилактика бронхоспазма: 12 мкг (1 капс.) за 15 минут до предполагаемого контакта с аллергеном или до нагрузки	ООО «Натива», Россия	Да	ЛП-003180	
4	Салметерол + флутиказон	Салтиказон-натив	Порошок для ингаляций дозированный, 50 мкг + 100 мкг, 50 мкг + 250 мкг, 50 мкг + 500 мкг. № 30 или № 60 вместе с устройством для ингаляций	Одна ингаляция (50 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки; максимальная рекомендуемая доза составляет 1 ингаляцию (50 мкг салметерола и 500 мкг флутиказона) 2 раза в сутки	ООО «Натива», Россия	Да	ЛП-003400	
5	Сальбутамол	Сальбутамол-натив	Раствор для ингаляций 1 мг/мл. 2,5 мл во флаконе, № 10	Взрослые и дети старше 12 лет: 2,5–5 мл (2,5–5 мг) 4–6 раз в день. При тяжелом обострении ХОБЛ возможно назначение препарата каждые 30–60 минут до достижения клинического эффекта (у взрослых до 40 мг в сутки)	ООО «Натива», Россия	Да	P N000442/02	
6	Фенотерол	Фенотерол-натив	Раствор для ингаляций 1 мг/мл. 20 мл, флакон из темного стекла № 1	Острый бронхоспазм: 0,5 мл (10 капель = 0,5 мг фенотерола гидробромида) до 4 раз в день; в тяжелых случаях от 1 до 1,25 мл (20–25 капель = 1–1,25 мг фенотерола гидробромида). Профилактика приступов бронхоспазма 0,5 мл (10 капель = 0,5 мг фенотерола гидробромида)	ООО «Натива», Россия	~	ЛП-002943	
7	Ипратропия бромид	Ипратропиум-аэронатив	Аэрозоль для ингаляций 20 мкг/доза. 200 доз, баллон из нержавеющей стали	Взрослые и дети старше 6 лет: 2 ингаляционные дозы аэрозоля (40 мкг) 4 раза в день. Общая суточная доза не должна превышать 12 ингаляций (240 мкг)	ООО «Натива», Россия	Да	ЛП-003125	
8	Ипратропия бромид	Ипратропиум-натив	Раствор для ингаляций 0,25 мг/мл. 20 мл, флакон из темного стекла № 1	Поддерживающее лечение. Взрослые (в том числе пожилые): по 2,0 мл (40 капель = 0,5 мг ипратропия бромида) 3–4 раза в день. Максимальная суточная доза — 8,0 мл (2 мг ипратропия бромида). Острый бронхоспазм: взрослые (в том числе пожилые): по 2,0 мл (40 капель = 0,5 мг ипратропия бромида)	ООО «Натива», Россия	Да	ЛП-003139	
9	Будесонид	Будесонид-натив	Раствор для ингаляций 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл. 2 мл во флаконе, № 10	Дети от 16 лет и старше: 0,25–2 мг в сутки. Взрослые/пожилые пациенты: 1–2 мг в сутки. В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена до 4 мг в сутки	ООО «Натива», Россия	Да	P N002275/02	
Примечание. Данные лекарственные препараты (1–9) воспроизведены в России и доступны в аптеках и лечебных учреждениях. Полный перечень данных препаратов производит единственная отечественная фармацевтическая компания полного производственного цикла — «Натива». В Республике Татарстан есть положительный клинический опыт применения целого ряда лекарственных препаратов компании «Натива», в т. ч. при лечении пациентов в рамках государственной программы лекарственного обеспечения при оказании и стационарной, и амбулаторной медицинской помощи.								
РЕКЛАМА								

Литература

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. 80 p.
2. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Лещенко И. В., Мещерякова Н. Н., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014; 3: 15–54.
3. Зинченко В. А., Разумов В. В., Гуревич Е. Б. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — пропущенное звено в классификации профессиональных заболеваний легких (критический обзор). В сб.: Клинические аспекты профессиональной патологии / Под ред. д.м.н., профессора В. В. Разумова. Томск, 2002. С. 15–18.
4. Данилов А. В. Сравнение заболеваемости ХОБЛ среди работников сельскохозяйственного предприятия, промышленного предприятия города Рязани и городским населением // Наука молодых — Eruditio Juvenium. 2014. № 2. С. 82–87.
5. Стародубов В. И., Леонов С. А., Вайсман Д. Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005–2012 годах // Медицина. 2013. № 4. С. 1–31.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> (Дата обращения 17.01.2016).
7. Adenloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K. Y., Sheikh A., Rudan I. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis // J. Glob. Health. 2015; 5 (2): 020415.
8. Вафин А. Ю., Визель А. А., Шерпутовский В. Г., Лысенко Г. В., Колгин Р. А., Визель И. Ю., Шаймуратов Р. И., Амиров Н. Б. Заболевания органов дыхания в Республике Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, № 1. С. 24–31.
9. Pérez-Padilla R. Would widespread availability of spirometry solve the problem of underdiagnosis of COPD? // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2016; 20 (1): 4.
10. Márquez-Martín E., Soriano J. B., Rubio M. C., López-Campos J. L. 3E project. Differences in the use of spirometry between rural and urban primary care centers in Spain // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015; 10: 1633–1639.
11. Andreeva E., Pokhaznikova M., Lebedev A., Moiseeva I., Kutznetsova O., Degryse J. M. The prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Global Lung Initiative equations in North-Western Russia // Respiration. 2016 Jan 5. [Epub ahead of print].
12. Овчаренко С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. 2011. № 6. С. 69–72.
13. Айсанов З. Р., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике // Пульмонология. 2014; 5: 101–108.
14. Haughey J., Gruffydd-Jones K., Robert J. et al. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification // Eur. Respir. J. 2014; 43 (4): 993–10–02.
15. Гнатюк О. П. Влияние кадровой обеспеченности учреждений здравоохранения Хабаровского края на показатели заболеваемости хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2011. № 2. С. 1–10.
16. Научно-исследовательский проект Фонда «Качество жизни»: «Социально-экономические потери от бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации», 2013.
17. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год.



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»

Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1980 руб.

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+

Энтеральное питание в коррекции стрессовой гипергликемии у больных, оперированных по поводу новообразований поджелудочной железы

В. А. Зырянов*

Н. Г. Панова*, кандидат медицинских наук

М. Д. Любимов*

А. Е. Шестопалов**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

* ФГКУ ГВКГ им. ак. Н. Н. Бурденко, Москва

** ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Оценена эффективность послеоперационного энтерального питания низкоуглеводной гиперкалорийной смесью с высоким содержанием белка в коррекции стрессовой гипергликемии и нутритивного статуса у больных, оперированных по поводу новообразований поджелудочной железы.

Ключевые слова: стрессовая гипергликемия, энтеральное питание, новообразования поджелудочной железы.

Abstract. To estimate efficiency of post-operative enteral feeding with low carb hypercaloric mixture with high content of protein in correction of stress hyperglycemia and nutritive status in patients operated on the account of new formations of pancreas.

Keywords: stress hyperglycemia, enteral feeding, new formations of pancreas.

В соответствии с современными представлениями, обязательным компонентом послеоперационного лечения пациентов хирургического профиля является нутритивно-метаболическая поддержка (НП), направленная на полноценное обеспечение энергетических и пластических потребностей организма, а также введение нутриентов как фармакологического средства коррекции метаболического ответа организма на стресс, в том числе «метаболическую терапию» синдрома кишечной недостаточности [1–5].

Такой подход обусловлен несколькими причинами. Согласно данным многочисленных исследований до 50% пациентов, поступающих в стационары на лечение, имеют признаки питательной недостаточности [1, 2, 4, 6, 7]. Наряду с питательной недостаточностью при поступлении, существенное значение в течении послеоперационного периода и результатах хирургического лечения, интенсивной терапии крити-

ческих состояний имеет метаболический ответ на стресс (травма, оперативное вмешательство, инфекция, ишемия и др.) [1–3, 6, 8–10].

Хирургическое вмешательство, независимо от вида анестезиологического пособия, является мощным стрессовым фактором, особенно в современной абдоминальной хирургии, при выполнении расширенных комбинированных вмешательств, которые отличаются значительной травматичностью. К основным проявлениям метаболического ответа на стресс в послеоперационном периоде относятся синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма и нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–5, 9, 11, 12].

Принципиально важную роль в патогенезе гиперметаболизма и органных расстройств при критических состояниях играют постагрессивные нарушения функций ЖКТ — синдром кишечной недостаточности (СКН). СКН возникает как при первичном поражении ЖКТ (оперативное вмешательство, перитонит, панкреатит и др.), так и вторичном, без органической патологии ЖКТ (ожоги, черепно-мозговая травма, пневмония, гнойно-

воспалительные поражения мягких тканей и др.) [1–3, 9, 10, 12, 13].

При синдроме гиперметаболизма-гиперкатаболизма на 30–80% возрастают потребности организма в энергии, наблюдаются чрезмерные протеолиз, гликогенолиз, глюконеогенез, что сопровождается большими потерями азота и высоким темпом истощения больных. Ведущим показателем гиперметаболизма-гиперкатаболизма является увеличение скорости обмена веществ. Потребности больного в энергии резко возрастают по отношению к базальному энергообмену в покое. К ключевым показателям относятся снижение концентрации сывороточных белков, потери белка, гипергликемия, гиперлактаемия, гипербилирубинемия, повышение содержания в плазме крови креатинина, изменение состава тела. В печени на фоне активного синтеза острофазовых белков нарушается продукция висцеральных белков. Развивается стресс-индуцированная гипергликемия [1–4, 6, 8, 12, 14].

Стрессовую гипергликемию определяют как повышение уровня глюкозы крови более 7,8 ммоль/л у пациентов без очевидных признаков сахарного диабета [7, 10, 14].

¹ Контактная информация:
Ashest@yandex.ru

Стрессовая гипергликемия является проявлением синдрома гиперкатаболизма критического состояния любой этиологии и представляет одну из наиболее актуальных проблем современной интенсивной медицины. По данным различных авторов, частота развития стрессовой гипергликемии у пациентов, находящихся в критическом состоянии (в т. ч. после обширных оперативных вмешательств), превышает 90%. У 31% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при однократном измерении обнаруживается гипергликемия $> 11,1$ ммоль/л [1, 11, 15, 16]. Гипергликемию, хотя бы однократно, обнаруживают у 97,5% пациентов в ОРИТ, 70% больных с сепсисом, 60% больных с инфарктом миокарда, 50% больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [2, 3, 10, 17, 18].

Гипоксия любой природы, нарушения кровообращения, острое заболевание, хирургические вмешательства или травма приводят к нарушению синтеза и транспорта инсулина и одновременно к повышению уровня контринсулярных гормонов — адреналина, кортизола, глюкагона и гормона роста. Контррегуляторный ответ организма на стресс (выброс стресс-гормонов и системная воспалительная реакция на операционную травму) приводит к нарушению углеводного обмена, включая инсулинорезистентность, повышение продукции глюкозы печенью, нарушение утилизации глюкозы на периферии и относительной инсулиновой недостаточности. Адреналин стимулирует выброс глюкагона и подавляет выработку инсулина β -клетками поджелудочной железы. Высокий уровень кортизола увеличивает продукцию глюкозы печенью и стимулирует распад белков, вследствие чего повышается уровень циркулирующих аминокислот, что приводит к глюконеогенезу. В дополнение к этому стресс приводит к продукции цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-1), которые повышают инсулинорезистентность, понижая чувствительность рецепторов инсулина к последнему. Инсулинорезистентность — одна из основных причин гипергликемии, развивается в течение нескольких минут и сохраняется от нескольких дней до недель, один из факторов, определяющих длительность пребывания в стационаре [16, 18–22].

Результаты многочисленных исследований последних лет показали взаимосвязь между гипергликемией и исходами лечения, смертностью, длительностью

пребывания в стационаре, инфекционными и другими осложнениями после хирургического вмешательства [7, 22, 23].

Методы нутритивной поддержки в лечении синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма при критических состояниях и полиорганной недостаточности применяются и разрабатываются более двух десятилетий. Сегодня уже достаточно очевидны те принципиальные подходы, без применения которых нельзя говорить о проведении адекватной метаболической коррекции расстройств в системе гомеостаза и обмена веществ при критических состояниях. Прежде всего, это касается подходов к метаболически ориентированной нутритивной поддержке, позволяющей активно вмешиваться в патогенетические звенья системной воспалительной реакции и адекватно корректировать белково-энергетическую и питательную недостаточность, энтерального компонента нутритивно-метаболической поддержки и энтеральной терапии синдрома кишечной недостаточности, применения новых технологий парентерального питания [1–3, 6, 10, 11, 14, 17, 24].

В этой связи при проведении нутритивно-метаболической поддержки у больных со стрессовой гипергликемией, как правило, применяют специализированные смеси, предназначенные для больных сахарным диабетом. Общим для них является полноценность и сбалансированность химического состава, низкий гликемический индекс (относительно пониженный уровень углеводов, которые должны быть представлены цельным крахмалом и крупномолекулярным мальтодекстрином), отсутствие моно- или дисахаридов с инсулинозависимым типом метаболизма, высокий уровень белка и растительных жиров, повышенное содержание мононенасыщенных жирных кислот, содержание антиоксидантов, наличие пищевых волокон [4, 5, 10, 13, 14].

С целью предотвращения ошибок и осложнений парентерального питания, которое может вызвать гипергликемию, вместо флаконной методики применяют технологию «три в одном» [23].

В связи с этим большой научный и практический интерес представляет решение проблемы адекватной нутритивно-метаболической поддержки больных хирургического профиля в послеоперационном периоде со стрессовой гипергликемией с применением специальных смесей энтерального питания.

Цель работы: оценить эффективность послеоперационного энтерального питания низкоуглеводной гиперкалорийной смесью с высоким содержанием белка в коррекции стрессовой гипергликемии и нутритивного статуса у больных, оперированных по поводу новообразований поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования

Одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование в двух группах сравнения выполнено в Главном военном клиническом госпитале имени академика Н. Н. Бурденко в период с апреля 2015 г. по март 2016 г.

Обследовано 45 пациентов мужского пола. Средний возраст составил $61,5 \pm 13,8$ года. Диагноз рака головки поджелудочной железы был установлен на основании инструментальных и гистологических методов исследований. Всем пациентам выполнена расширенная гастропанкреатоуденальная резекция в условиях комбинированной анестезии: эпидуральной (уровень пункции Th7–Th9) + ингаляционной с искусственной вентиляцией легких (ингаляционный анестетик Севоран). Операцию заканчивали интубацией тонкой кишки двухканальным зондом (ЗКС № 21) дистальнее анастомоза.

Характеристика смесей энтерального питания, использованных в исследовании:

- стандартная жидкая смесь Изосурс Стандарт, содержащая в 100 мл: белок — 3,9 г, жиры — 3,4 г, углеводы — 13,5 г, калорийность — 100 ккал;
- жидкая смесь Новасурс Диабет Плюс. Энергетическая ценность: 1,23 ккал/мл продукта, содержащего: а) углеводы (39%) — 60 г/500 мл, декстрин из тапиоки, гликемический индекс (ГИ) — 27; б) белки (20%) — 29,6 г/500 мл, казеинаты и концентрат сывороточного белка; в) жиры (39%) — мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК) (26%); ненасыщенные жирные кислоты (НЖК) (6,6%); трансжиры $< 0,2\%$, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК)/докозагексаеновая кислота (ДГК): 0,57 г на 1500 ккал, источник: подсолнечное масло с высоким содержанием олеиновой кислоты, масло канолы и рыбий жир; г) пищевые волокна (2%) — 7,5 г на 500 мл; источник: ЧГК, ФОС, АК, инулин; д) осмолярность: 236 мосм/л.

В соответствии с задачами работы и в зависимости от выбранной програм-

Таблица 1

Динамика показателей белкового обмена в группах в послеоперационном периоде

Показатель	Первые сутки		Третьи сутки		Пятые сутки		Седьмые сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Общий белок (г/л)	52,4 ± 0,9	58,0 ± 0,8	51,8 ± 0,5*	52,5 ± 0,3	52,9 ± 0,4*	54,5 ± 6,6*	55,1 ± 6,3*	61,9 ± 1,3*
Альбумин (г/л)	23,1 ± 0,9	29,8 ± 0,6	26,1 ± 0,6	28,2 ± 0,7	26,2 ± 0,4*	28,4 ± 3,4*	27,1 ± 3,9*	33,9 ± 0,4*
Трансферрин (г/л)	1,30 ± 0,14	1,73 ± 0,24	1,37 ± 0,39	1,86 ± 0,57	1,3 ± 0,3*	1,75 ± 0,53*	1,16 ± 0,24*	2,32 ± 0,14*

Примечание. 1. Wilcoxon's test * $p < 0,05$ по отношению к исходным значениям в первые сутки послеоперационного периода. Данные представлены: Mean ± SD. 2. Wilcoxon's rank-sum test. При попарном сравнении достоверны следующие данные. 1-я и 2-я группы: общий белок в первые и седьмые сутки, альбумин в первые и седьмые сутки, трансферрин в первые и седьмые сутки.

Таблица 2

Динамика уровня преальбумина в сыворотке крови на первые, третьи, пятые сутки исследования в группах

Преальбумин, г/л		Первые сутки	Третьи сутки	Пятые сутки
1-я группа (n = 22)	Медиана	1,58*	2,00	1,67*
	25-й процентиль	1,56	1,60	1,20
	75-й процентиль	2,30	2,01	2,00
2-я группа (n = 23)	Медиана	3,49*	2,54	3,68*
	25-й процентиль	2,00	1,83	3,10
	75-й процентиль	4,36	3,33	4,00

Примечание. * Показатели, достоверно отличавшиеся внутри групп пациентов ($p < 0,05$; Kruskal-Wallis test). При попарном сравнении критерием Манна-Уитни содержание преальбумина на первые и пятые сутки достоверно отличалось. $P = 0,029$.

мы НП все больные были распределены на две рандомизированные группы методом закрытых конвертов.

В 1-ю группу (группу сравнения) вошли 22 пациента, которые получали стандартную НП. Начиная со вторых по третьи сутки послеоперационного периода парентеральное питание (ПП) осуществляли по общепринятым схемам с использованием системы «три в одном» «Кабивен центральный» в объеме 2000 мл (азот 10,8 г, жиры 80 г, глюкоза безводная 200 г, энергетическая ценность 1900 ккал). На 4–5 сутки в объеме 1500 мл (1400 ккал/сут), на 5–6 сутки — ПП прекращали. С первых часов послеоперационного периода через назоинтестинальный зонд проводили кишечный лаваж глюкозоэлектrolитным раствором (ГЭР). По мере восстановления всасывательной и переваривающей функции тонкой кишки переходили на внутрикишечное введение ГЭР, в первые сутки — декомпрессия кишки и кишечный лаваж ГЭР, во вторые сутки — вводили 800 мл ГЭР. С четвертых суток начинали энтеральное питание (ЭП) стандартной смесью нарастающей нутритивной ценности: от 0,5 ккал/мл (500 мл) до 1 ккал/мл (2000 мл = 2000 ккал: белки 78 г, жиры 68 г, углеводы 270 г) на 5–6 сутки.

У 23 больных 2-й группы (основной) изучали эффективность после-

операционного ЭП смесью Новасурс Диабет Плюс в коррекции метаболических нарушений, нутритивного статуса и стрессовой гипергликемии. Отличием 2-й группы было внутрикишечное введение смеси Новасурс Диабет Плюс, которая производилась по следующей схеме: кишечный лаваж и энтеральное введение ГЭР, далее, по мере восстановления функций ЖКТ, поэтапно с третьих суток проводили энтеральное питание нарастающего объема и нутритивной ценности — от 0,5 ккал/мл (500 мл) до 1,23 ккал/мл (1500 мл = 1850 ккал/сут: белки 90 г, жиры 79,5 г, углеводы 180 г, пищевые волокна 22,5 г) на 5–6 сутки. Соответственно ПП полностью прекращали.

Методы исследования

При поступлении больного в отделение реанимации и на первые, третьи, пятые, седьмые сутки после оперативного вмешательства помимо общеклинических исследований были использованы специальные методы исследования, позволяющие оценить эффективность проводимой НП в коррекции основных показателей гомеостаза.

Функциональное состояние ЖКТ оценивали по клиническим признакам и данным рентгеноконтрастного исследования — зондовой энтерографии водорастворимым контрастом. Измерение внутрибрюшного давления (ВБД) производили непрямым методом трансве-

зикально путем использования мочевого катетера.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; предполагаемое обширное оперативное вмешательство на органах брюшной полости; отсутствие сахарного диабета, независимо от типов; поступление в стационар не менее чем за семь суток до предполагаемого оперативного вмешательства.

Критерии исключения: возраст старше 80 лет; невозможность выполнения хирургического вмешательства (например, ввиду распространенности ракового процесса и т. п.), отказ от оперативного вмешательства; лимфомы вне зависимости от типов.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка материала выполнена с использованием методов вариационной статистики (программа SPSS). Определяли значение среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (SE), медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Сравнения проводили с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, непараметрического критерия Манна–Уитни, параметрического критерия Стьюдента, критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, критерия Уилкоксона. При исследовании корреляционной зависимости использовали метод Спирмена.

Результаты и их обсуждение

При изучении основных показателей метаболизма в первые сутки после операции у больных как 1-й, так и 2-й группы обнаруживали выраженные проявления гиперметаболизма-гиперкатаболизма с нарушениями белкового, углеводного и липидного обмена, увеличение потерь азота и расхода энергии. Вместе с тем уже с третьих суток послеоперационного периода между группами выявлена существенная разница как в тяжести

метаболических нарушений, так и сроках их разрешения на фоне проводимой НП.

У больных 1-й группы на катаболическую реакцию организма, снижение белковообразующей функции печени и увеличение потерь белка указывала гипо- и диспротеинемия: уровень общего белка: $52,4 \pm 1,9$ г/л; альбумина: $23,1 \pm 0,9$ г/л; трансферрина: $1,30 \pm 0,14$ г/л, преальбумина $1,58$ г/л (табл. 1, 2). Интенсивность катаболизма отражает значительное повышение суточной экскреции азота с мочой — $18,2 \pm 1,7$ г/сут и отрицательный баланс азота $-25,7 \pm 1,8$ г/сут. Отрицательный азотистый баланс был обусловлен не только усилением катаболизма белков, но и нарушением их синтеза, что является проявлением стрессового нарушения обмена белков.

Характерным проявлением гиперметаболической реакции организма было увеличение энергопотребности. Истинный расход энергии (ИРЭ) по данным непрямой калориметрии от первых к третьим суткам возрастал с $1687,7 \pm 110,4$ до $2875,3 \pm 206,1$ ккал/сут. К 5–6 суткам в 1-й группе потребности в энергии снижались до $2040,9 \pm 185$ ккал/сут ($p \leq 0,05$), а во 2-й до $1754,3 \pm 200,3$ ккал/сут ($p \leq 0,05$). Это свидетельствует о положительной динамике в разрешении реакции гиперметаболизма на фоне адекватной корригирующей терапии за счет применения смеси с повышенным содержанием белка и калоража по сравнению со стандартной смесью (рис.).

О развитии синдрома гиперметаболизма и стрессовой гипергликемии свидетельствовало повышение в крови глюкозы ($13,3 \pm 1,9$ ммоль/л), креатинина ($177,8 \pm 7,3$ ммоль/л) и азота мочевины ($14,0 \pm 0,4$ ммоль/л). В биохимических анализах мочи повышенным было содержание креатинина — $3,1 \pm 0,1$ г/сут и мочевины — $44,5 \pm 3,1$ г/сут ($p < 0,05$).

На фоне раннего энтерального питания специализированной метаболически ориентированной гиперкалорической, гипернитрогенной питательной смесью с пищевыми волокнами для больных

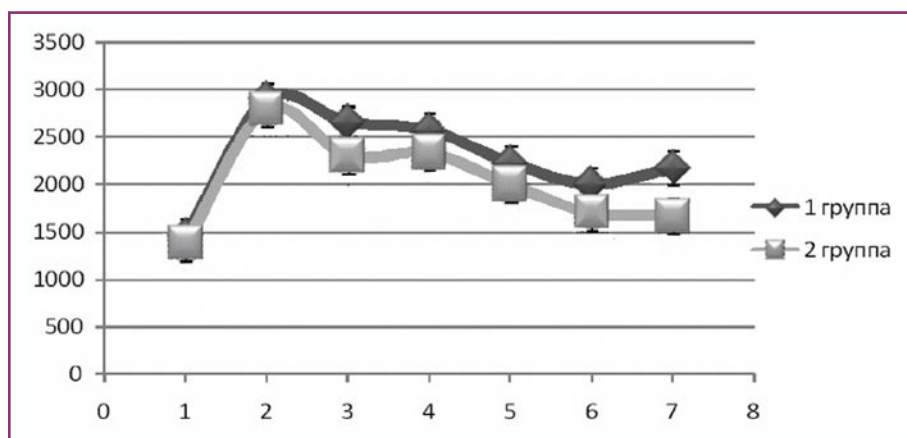


Рис. Динамика истинного расхода энергии (М ± σ)

диабетом и стрессовой гипергликемией (Новасурс Диабет Плюс) выявлена стабилизация показателей белкового обмена у больных 2-й группы, которая происходила в более короткие сроки, чем у больных 1-й группы.

С первых по седьмые сутки отмечено достоверное по сравнению с первыми сутками повышение уровня общего белка с $58,0 \pm 2,7$ г/л до $61,9 \pm 1,3$ г/л, альбумина — с $29,8 \pm 4,6$ г/л до $33,9 \pm 0,4$ г/л, трансферрина — с $1,70 \pm 0,24$ г/л до $2,32 \pm 0,14$ г/л, преальбумина — с $3,49 \pm 0,81$ г/л до $3,68 \pm 0,46$ ($p < 0,05$, Wilcoxon's test).

Выделение с мочой белка уменьшилось до 40–44 г/24 ч. Положительный баланс азота по сравнению с первыми сутками ($-22,0 \pm 1,4$ г/24 ч) к 7–8 суткам составил $+0,81 \pm 0,07$ г/24 ч ($p < 0,05$). В 1-й группе также наблюдается положительная тенденция, но на седьмые сутки азотистый баланс все еще остается отрицательным ($-1,93 \pm 0,33$ г/сут, $p \leq 0,05$). Следует отметить, что уже к третьим суткам наблюдения уровень трансферрина во 2-й группе ($1,86 \pm 0,57$ г/л) значительно превышает таковой в группе сравнения ($1,37 \pm 0,39$ г/л) ($p \leq 0,05$). При попарном сравнении критерием Манна–Уитни было выявлено, что именно во 2-й группе трансферрин был достоверно выше в первые и седьмые сутки, чем в 1-й группе. Подтверждением более ранней стабилизации белкового

обмена во 2-й группе также могут служить результаты исследования уровня преальбумина в сыворотке крови: с первых по пятые сутки этот показатель остается стабильно высоким (табл. 1, 2).

Подтверждением более ранней стабилизации белкового обмена во 2-й группе также могут служить результаты исследования уровня преальбумина в сыворотке крови: с первых по пятые сутки этот показатель остается стабильно высоким (табл. 2). Короткий период полураспада, незначительность пула этого белка во внесосудистом пространстве и быстрота синтеза в печени позволили определить его в литературе как маркер ранней диагностики белковой недостаточности [13, 19].

Сравнение полученных результатов показало, что среднесуточное поступление азота и энергии в группах на фоне полного парентерального питания было сопоставимо. Включение энтерального питания специальной смесью во 2-й группе существенно увеличило суточное поступление белка и энергии. Можно полагать, что в связи с этим коррекция гипо- и диспротеинемии, а также восстановление баланса азота во 2-й группе происходили в более короткие сроки и эффективнее, чем в 1-й группе больных.

Не менее важным фактом, установленным по результатам исследования, является разрешение стрессовой гипергликемии на фоне энтерального

Динамика гликемии, скорость вводимого инсулина в группах в послеоперационном периоде (Mean ± SD)

Таблица 3

Показатель	Первые сутки		Третьи сутки		Пятые сутки		Седьмые сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Средняя скорость поступления инсулина, ед/час	$4,33 \pm 1,2$	$3,6 \pm 1,8$	$5,9 \pm 1,9^*$	$3,09 \pm 1,1^*$	$7,08 \pm 4,15^*$	$4,2 \pm 1,6^*$	$6,9 \pm 1,15^*$	—
Уровень гликемии, ммоль/л	$12,9 \pm 0,9$	$13,5 \pm 0,9$	$8,7 \pm 2,1^*$	$7,45 \pm 1,02^*$	$9,2 \pm 0,8^*$	$6,1 \pm 0,2^*$	$8,88 \pm 2,04^*$	$5,74 \pm 1,3^*$

Примечание. * $p < 0,05$, достоверные по отношению к исходным.

питания специальной смесью Новасурс Диабет Плюс.

Расстройства углеводного обмена, проявляющиеся в послеоперационном периоде в виде постагессивной гипергликемии ($13,3 \pm 1,9$ ммоль/л), в совокупности с характером оперативного вмешательства, установлены у всех больных, что требовало повышения количества вводимого экзогенного инсулина. Это укладывается в сложившуюся концепцию нарушения углеводного обмена, сопровождающегося спонтанной гипергликемией и повышением окисления глюкозы в тканях. Отсутствие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе в анамнезе у всех включенных в исследование пациентов позволили определить тяжесть нарушения углеводного обмена в послеоперационном периоде.

Следует отметить, что стресс приводит к продукции цитокинов (ФНО- α) и интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-1), которые повышают инсулинорезистентность, понижая чувствительность рецепторов инсулина к последнему.

Если рассматривать общую тенденцию в группах, то к пятому дню наблюдения уровень ИЛ-6 падает почти в 3 раза. В первые сутки послеоперационного периода в сыворотке крови было определено повышение ИЛ-6 во всех группах. Данное повышение явилось результатом ответа на обширную хирургическую травму, но уже на третьи сутки послеоперационного периода анализ ИЛ-6 как показателя провоспалительной цитокиновой системы показал существенные различия в исследуемых группах: на первые сутки в 1-й группе — $175,6 \pm 23,24$ пг/мл, во 2-й группе — $55,3 \pm 12,9$ пг/мл ($p \leq 0,05$). На пятые сутки уровень ИЛ-6 в 1-й группе превышал таковой во 2-й группе на 50% и составил $63,7 \pm 12,7$ пг/мл. В группе сравнения этот показатель был равен $154,9 \pm 51,3$ пг/мл, однако в динамике определялась тенденция к снижению этого показателя от исходного ($p = 0,025$).

На этапах исследования у больных 2-й группы от первых к пятым суткам уровень глюкозы снижается с $13,5 \pm 0,9$ ммоль/л до $6,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). При этом выявлена достоверная разница между группами ($p < 0,05$). Одновременно следует отметить, что в 1-й группе количество инсулина, вводимого за сутки, достигало $137,8 \pm 13,1$ ЕД, а во 2-й — $90,1 \pm 19,8$ ЕД (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что послеоперационное энтеральное питание корригирует стрессовую гипергликемию. Влияние энтерального питания на углеводный обмен

имеет большое практическое значение в лечении послеоперационной стресс-индуцированной гипергликемии и инсулинорезистентности у больных с обширными оперативными вмешательствами на желудке и поджелудочной железе.

В целом анализ полученных результатов показал, что менее выраженные метаболические нарушения и их коррекция в короткие сроки послеоперационного периода у больных 2-й группы обусловлены особенностями состава периоперационной нутритивной поддержки, включавшей смесь с повышенным содержанием белка, пищевых волокон и энергии.

Таким образом, у больных хирургического профиля в послеоперационном периоде показано проведение своевременной нутритивно-метаболической терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений и полноценное обеспечение энергопластических потребностей организма. Проведение энтерального питания низкоуглеводной гиперкалорийной смесью с повышенным содержанием белка имеет преимущества по сравнению с традиционным методом коррекции нутритивной недостаточности и стрессовой гипергликемии, позволяя сократить расход инсулина. ■

Литература

1. Руднов В. А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях // Consilium Medicum. 2006; 8 (7): 54–61.
2. Шестопалов А. Е. Глава 3. Метаболический ответ организма на агрессивное воздействие. С. 85–105. Руководство по клиническому питанию / Под ред. В. М. Луфт, С. В. Багненко. СПб, 2013. 449 с.
3. Шестопалов А. Е., Лейдерман И. Н., Свиридов С. В. Метаболический ответ организма на стресс Глава 8. С. 142–160. Национальное руководство «Парентеральное и энтеральное питание» / Под ред. М. Ш. Хубутя, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Adult Patients With Hyperglycemia // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2013, № 1, vol. 37, 23–36.
5. Elia M., Cieriello A., Laube H., Sinclair A. J., Engfer M. Enteral Nutritional Support and Use of Diabetes-Specific Formulas for Patients With Diabetes. A systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2005, № 9, vol. 28, p. 2267–2279.
6. Van den Bergh G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients // N. Engl. J. Med. 2001; 345 (19): 1359–1367.
7. Кляпа Т. В., Орехова М. С., Заброва Л. И. Гипергликемия критических состояний // Сахарный диабет. 2015; (1): 33–41.
8. Эндокринология: национальное руководство / Под

- ред. И. И. Дедова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
9. Losser M.-R. et al. Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit // Critical Care. 2010, 14: 231.
10. Preiser J. C. Glucose control // World review of nutrition and dietetics. 2013; 105: 82–89. DOI: 10.1159/000341275.
11. Николенко А. В., Прелюс И. Н., Лейдерман И. Н. Коррекция стрессовой гипергликемии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости // Общая реаниматология. 2013, IX; 2. C29–34.
12. Jeon C. Y., Furuya E. Y., Berman M. F., Larson E. L. The role of pre-operative and post-operative glucose control in surgical-site infections and mortality // PloSone. 2012; 7 (9): e45616. DOI: 10.1371.
13. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation // Clinical Nutrition. 2006, 25, 224–244.
14. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care // Clinical Nutrition. 2006, 25, 210–223.
15. Обухова О. А., Кашия Ш. П., Курмуков И. А., Салтанов А. И. Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы // Вестн. интенс. терапии. 2008; 3: 39–44.
16. Farrokhi F., Smiley D., Umpierrez G. E. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. Best practice and research // Clinical endocrinology and metabolism. 2011; 25 (5): 813–824.
17. Krinsley J. S. et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study // Critical Care. 2013, 17: R37.
18. Van Ackerbroeck et al. Incidence and predisposing factors for the development of disturbed glucose metabolism and Diabetes mellitus After Intensive Care admission: the DIAFIC study // Critical Care. 2015, 19: 355.
19. Badawi O., Waite M. D., Fuhrman S. A., Zuckerman I. H. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality // Critical care medicine. 2012; 40 (12): 3180–3188.
20. Gosmanov A. R. et al. Medical Nutrition Therapy in Hospitalized Patients with Diabetes // Curr Diab Rep. 2012; 12 (1): 93–100.
21. Preiser J.-C. et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies // Critical Care. 2015, 19: 35.
22. Krinsley J. S., Preiser J.-C. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl > 80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults // Critical Care. 2015, 19: 179.
23. Gosmanov A. R. et al. Management of Hyperglycemia During Enteral and Parenteral Nutrition Therapy // Curr Diab Rep. 2013; 13 (1): 155–162.
24. De Betue C. et al. Does a reduced glucose intake prevent hyperglycemia in children early after cardiac surgery? a randomized controlled crossover study // Critical Care. 2012, 16: R176.



Novasource® Diabet Plus

– УПРОЩАЕТ ПРОЦЕСС
РЕГУЛИРОВАНИЯ
УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ
С ПОМОЩЬЮ ДИЕТЫ
У ПАЦИЕНТОВ В ОРИТ



- Низкий гликемический индекс
- Специально подобранная смесь пищевых волокон (ЧГТК, акациевая камедь, ФОС и инулин)
- Высокое содержание белка
- Высокое содержание энергии

ПОЗВОЛЯЕТ УМЕНЬШИТЬ ЧИСЛО АНАЛИЗОВ НА УРОВЕНЬ САХАРА В КРОВИ
И СНИЗИТЬ СУТОЧНУЮ ПОТРЕБНОСТЬ В ИНСУЛИНЕ, ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ



NestléHealthScience

Информация только для медицинских работников. На правах рекламы.

*Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария). Научная информация по вопросам питания: www.nestlenutrition-institute.org
Звоните и пишите: contact@ru.nestle.com 8 800 200 7 200 Звонки по России www.nestlehealthscience.ru Товар сертифицирован.

Эффективность и переносимость терапии тревожных расстройств у пациентов с колебаниями артериального давления

В. Э. Медведев¹, кандидат медицинских наук
Ю. С. Фофанова

ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

Резюме. Изучены подходы к купированию тревожных расстройств, сопровождающихся раздражительностью, переутомлением, трудностями засыпания у пациентов кардиологического профиля.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вегетососудистая дистония, тревожные расстройства, терапия, бромкамфора.

Abstract. Approaches to rapid relief of anxiety disorders accompanied by irritability, overstrain, difficulties in falling asleep in patients with cardiologic profile were studied.

Keywords: arterial hypertension, vegetovascular dystonia, anxiety disorders, therapy, bromcamphor.

Адекватная и своевременно начатая терапия тревожных расстройств у пациентов с вегетососудистой дистонией (ВСД) и артериальной гипертензией (АГ) является неотъемлемой частью современного комплексного подхода к лечению данного контингента больных [1–4].

Затруднения, отмечающиеся при назначении психотропных препаратов у кардиологических пациентов, связаны с неблагоприятным влиянием многих психофармакотерапевтических средств (бензодиазепиновые транквилизаторы, нейролептики, антидепрессанты с противотревожным эффектом) на гемодинамические показатели, их взаимодействием с кардиотропными веществами, и, зачастую, с возрастным снижением активности цитохромов, определяющих метаболизм лекарственных препаратов. Соответственно, терапевтические мероприятия применительно к рассматриваемому контингенту больных требуют особенно тщательного наблюдения: на первый план выдвигаются характеристики психотропного препарата, связанные с его переносимостью и безопасностью.

В этой связи сохраняют актуальность поиски лекарственных методов с привлечением препаратов, обладаю-

щих способностью усиливать процессы торможения в коре головного мозга при повышенной возбудимости центральной нервной системы (ЦНС).

Целью открытого сравнительного исследования было определение терапевтической эффективности и переносимости препарата Доброкам (бромкамфора) в купировании тревожных расстройств, сопровождающихся раздражительностью, трудностями засыпания у пациентов кардиологического профиля.

В ходе данной научно-исследовательской работы, организованной в рамках программы кафедры психиатрии РУДН, в соответствии с поставленной целью, решались следующие задачи: оценить скорость наступления и динамику седативного эффекта; оценить степень влияния препарата на быстроту реакции, заторможенность, сонливость; изучить переносимость препарата в аспекте влияния на основные гемодинамические показатели (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС)), показатели свертываемости крови.

Методы исследования

В 15-ти дневное исследование включались пациенты обоего пола в возрасте 18–45 лет, с сердечно-сосудистой патологией, прошедшие обследование и лечение в терапевтическом и поликлиническом отделениях городской клинической больницы

им. М. Е. Жадкевича г. Москвы с диагнозом «артериальная гипертензия» или «вегетососудистая дистония»; страдающие коморбидными тревожными расстройствами легкой или средней степени тяжести (F40.0–F41.9 по МКБ-10) и давшие согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с признаками психопатологических расстройств, не предусмотренных критериями включения; имеющие тяжелую сопутствующую (помимо сердечно-сосудистой) соматическую патологию в стадии декомпенсации или обострения; нестабильное соматическое состояние, требующее частой коррекции соматотропной терапии; страдающие алкоголизмом или наркоманией; участвовавшие в других клинико-фармакологических исследованиях или принимавшие какие-либо психотропные препараты минимум за четыре недели до начала настоящего исследования; беременные или кормящие грудью.

Основными методами исследования были избраны клинико-психопатологический и психометрический. Соматическое обследование включало стандартную оценку рутинных физикальных, инструментальных и лабораторных показателей в профильных отделениях.

Доброкам назначался пациентам основной группы (50 пациентов) по схеме: 2 табл. (по 250 мг) 3 раза в день, что составляло 1,5 г в сутки.

¹ Контактная информация:
melkorcard@mail.ru

Пациенты группы сравнения (30 пациентов) с подобранной антигипертензивной терапией Доброкам и другие психотропные препараты не получали.

Эффективность Доброкама изучалась по динамике среднего балла шкалы Гамильтона для оценки тревоги HARS (The Hamilton Anxiety Rating Scale) в 0, 7, 15 дни; Лидского опросника оценки качества сна LSEQ (Leeds Sleep Questionnaire) в 0, 3, 10, 15, 21 дни; шкалы общего клинического впечатления в 0, 3, 10, 15, 21 дни и ВАШ (Визуальной аналоговой шкалы) в 0, 3, 10, 15, 21 дни. В качестве респондеров расценивались больные с более чем 50%-ым снижением первоначальной суммы баллов по шкале HARS.

Безопасность препарата оценивалась по спонтанным жалобам, регистрируемым на каждом визите (3, 10, 15, 21 дни), побочным эффектам (шкала Udvalg for Kliniske Undersgelser Scale, UKU), оценке сонливости по Эпворту, нежелательным явлениям (НЯ). С целью изучения влияния препарата на скорость мыслительных процессов использовался тест Струпа (0, 3, 7, 10, 15, 21 дни).

Для верификации терапевтического действия Доброкама на динамику психопатологических расстройств и течение АГ сравнивались данные клинико-психопатологического, катamnестического и психометрического методов обследования больных из группы сравнения и основной группы, а также показатели динамики средних значений АД и ЧСС.

Все больные получали базовую кардиотропную терапию: гипотензивную и, при необходимости, антиангинальную с использованием препаратов ацетилсалициловой кислоты, антагонистов кальция, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, согласно стандартам оказания медицинской помощи в городе Москве.

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica 6.0 (компания Статсофт, США). Достоверность различий была рассчитана при помощи теста Колмогорова-Смирнова.

Материалы исследования

Основные социально-демографические характеристики пациентов основной группы и группы сравнения приведены в табл. 1.

В обеих группах большинство пациентов в полном объеме сохраняют трудоспособность и имеют стабильный семейный статус. Инвалидность по соматическому заболеванию

Таблица 1
Социально-демографическая характеристика пациентов в группах исследования

	Основная группа (n = 50)		Группа сравнения (n = 30)	
	N	%	N	%
Средний возраст, лет	30,5 ± 5,6		33,5 ± 3,2	
Пол				
Мужчины	17	34	7	23,3
Женщины	33	66	23	76,7
Профессиональный статус				
Работают	40	80	23	76,7
Не работают	10	20	7	23,3
Семейный статус				
В браке	35	70	23	76,7
Одинокие	15	30	7	23,3

Таблица 2
Характеристика соматического статуса больных в выборке

Диагноз	Основная группа (n = 50)		Группа сравнения (n = 30)	
	n	%	n	%
Вегетососудистая дистония	8	16	—	—
АГ I степени	24	48	19	63,3
АГ II степени	20	40	11	36,7
Всего	50	100	30	100
Сопутствующие заболевания				
Стенокардия	4	8	—	—
Миопия	10	20	4	13,3
Хронический гастрит	7	14	—	—
Хронический простатит	1	2	—	—
Миома	2	4	—	—

Таблица 3
Психопатологические расстройства в выборке

Психопатологическое расстройство	Основная группа (n = 50)		Группа сравнения (n = 30)	
	n	%	n	%
Тревожно-фобические расстройства F40.8	46	92	27	90
Смешанное тревожно-депрессивное расстройство F41.2	4	8	3	10
Всего	50	100	30	100

оформлена у 2 пациентов (по одному пациенту в каждой группе). Инвалидов по психическому заболеванию не было.

Спектр коморбидной соматической патологии в выборке представлен в табл. 2 и отражает относительную однородность групп.

По данным анамнеза и медицинской документации средняя длительность АГ и вегетососудистой дистонии в группах составила 4,8 ± 2,4 лет (основная группа) и 4,4 ± 2,7 лет (группа сравнения).

Анализ анамнестических данных и психического состояния пациентов позволил установить, что на момент включения в исследование у всех боль-

ных отмечалась манифестация или усугубление различных психопатологических расстройств (табл. 3).

Длительность представленных в группах актуальных психопатологических симптомокомплексов варьировала от 1 до 3 месяцев (средняя длительность 1,4 ± 1,1 месяца в основной группе и 1,6,7 ± 0,9 месяца — в группе сравнения).

Тревожные расстройства в обеих группах развивались на фоне разнообразных аномалий личности. Оценка патогенных факторов в группах свидетельствует о связи болезненных состояний с психотравмирующими ситуациями. Преобладают эмоционально неблагоприятные воздействия субъективно

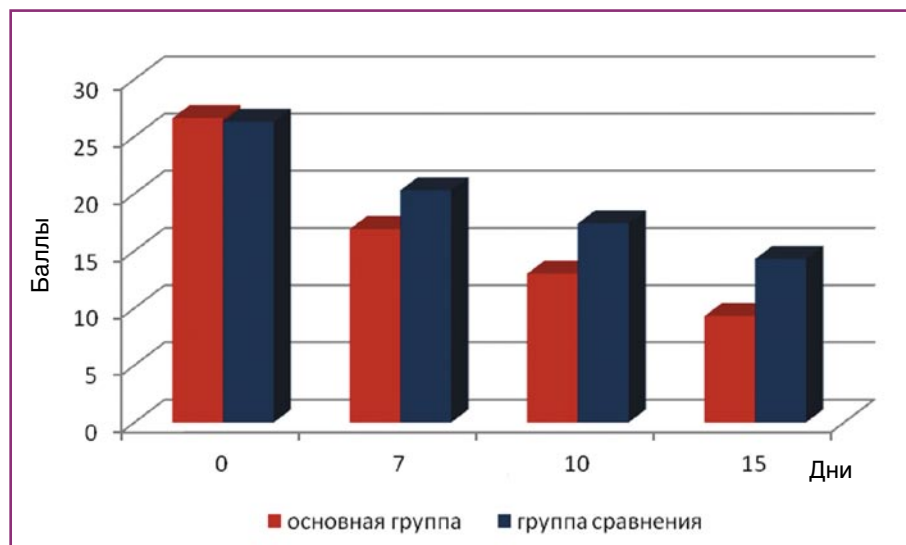


Рис. 1. Динамика общего балла шкалы HARS на фоне терапии Доброкамом и в группе сравнения

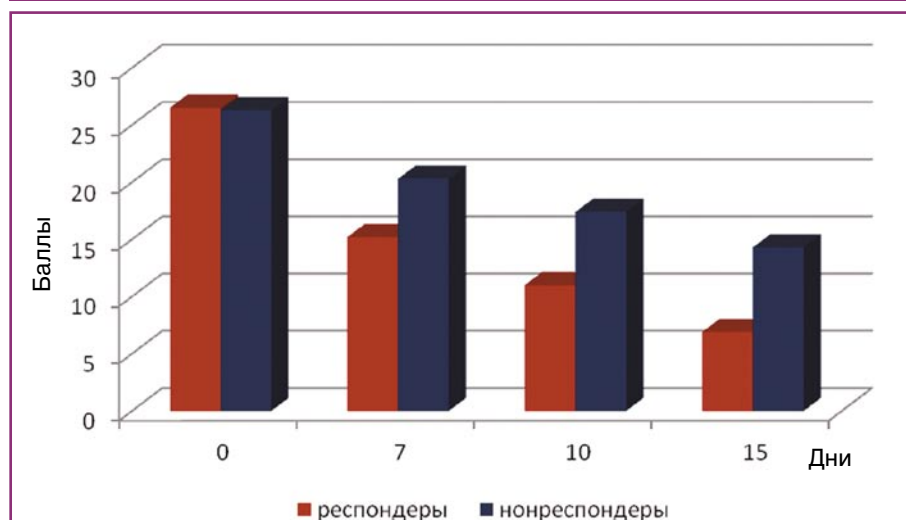


Рис. 2. Динамика общего балла шкалы HARS на фоне терапии Доброкамом в подгруппе респондеров (n=39) и подгруппе нореспондеров (n=11)

значимых психотравмирующих ситуаций, обусловленных течением актуального сердечно-сосудистого заболевания (36 — 72% и 16 — 53,3% пациентов соответственно основной группы и группы сравнения), а также нестабильностью в сфере профессиональной трудовой деятельности (6 — 12% пациентов основной группы и 4 — 13,3% пациента группы сравнения) или семейными неурядицами (2 — 4% и 3 — 10% пациента соответственно).

До начала исследования некоторыми пациентами на фоне стандартизированной кардиотропной терапии предпринимались самостоятельные или по назначению врачей попытки купирования тревожных расстройств непсихотропными средствами. Наиболее часто применяли фенибут, новопассит, персен, танакан, глицин. Оценка психического статуса

этих больных указывала на недостаточную эффективность или отсутствие устойчивости эффекта предшествующей терапии, что и обусловило их включение в исследование.

Результаты исследования

Эффективность терапии

К моменту завершения исследования на фоне приема препарата Доброкам доля пациентов-респондеров по установленным в исследовании критериям составила 78% (39 больных) по шкале HARS.

В основной группе снижение общего балла по шкале HARS (до 26,6) отмечено у большинства пациентов (43 — 86%) уже к 7 дню терапии, достигнув статистически значимых различий от исходного уровня к 10-му дню (13), $p < 0,001$, и своего минимума (9,3) — к 15-му дню наблюдения (рис. 1).

Кроме того, на каждом визите (7, 10, 15 дни) отмечена достоверная разница между средними баллами основной группы и группы сравнения ($p < 0,001$).

Существенными представляются результаты сравнения динамики суммарного балла по шкале HARS между подгруппами респондеров и нореспондеров.

Подгруппу нореспондеров по принятым в исследовании критериям эффективности терапии Доброкамом составили 11 (22%) пациентов.

Редукция тревожных расстройств в подгруппе характеризовалась достоверно менее выраженным по сравнению с подгруппой респондеров снижением среднего балла по шкале HARS, начиная с 7 дня лечения, $p < 0,001$ (рис. 2), что позволяло сделать предварительный вывод о необходимости комбинированной или пролонгированной терапии этой категории больных, или в ряде случаев о возможной смене препарата.

При анализе суммарных баллов по подшкалам засыпания и качества сна опросника LSEQ в обеих группах выявлены изменения, аналогичные показателям шкалы HARS. К моменту завершения исследования отмечается достоверное улучшение засыпания и качества сна в основной группе: с 1,6 — до 207,4 баллов; $p < 0,001$ и с 3,1 — до 133,3 баллов; $p < 0,001$ соответственно, а также достоверное превосходство терапии в основной группе над контрольной на каждом визите, $p < 0,001$ (рис. 3, 4).

Соотносимость и отсутствие достоверной разницы между динамикой и финальными значениями суммарного балла в обеих группах по подшкалам пробуждения и дневного самочувствия опросника LSEQ указывает на хорошую переносимость лечения Доброкамом (рис. 5, 6), отсутствие затруднений при пробуждении, выраженной дневной сонливости.

Клинический анализ выраженности изменений отдельных психопатологических синдромов, верифицируемых с помощью шкалы HARS и опросника LSEQ, позволяет выделить следующие характеристики спектра терапевтической активности Доброкама.

С конца первой недели терапии редуцируются трудности засыпания, кошмарные сновидения, нивелируются психалгии и сенсопатии (конверсионные, соматоформные проявления, вегетативная лабильность). Противотревожное действие препара-

та также разворачивалось на 7–10 день терапии, к этому же сроку снижалась раздражительность, выраженность ситуационно провоцированных страхов и тревожных опасений, направленных в будущее.

Клинически значимое действие препарата Доброкам, установленное по критерию редукции исходных баллов шкалы HARS и опросника LSEQ, подтвердилось результатами оценки терапевтического действия по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) и ВАШ, отражающей субъективную оценку пациентами эффективности терапии.

Согласно данным шкалы CGI-I к концу исследования «сильно выраженное (значительное) улучшение» отмечено у 21 (42%), «выраженное (существенное) улучшение» — у 18 (36%) пациентов, что в сумме составило 39 (78%).

Сходные результаты получены при анализе динамики самооценки тяжести тревоги по шкале ВАШ (рис. 7): на момент завершающей оценки исходный средний балл (9,6) снизился до уровня $\leq 3,2$ у большинства пациентов (33 — 66%).

Переносимость терапии

Связанных с препаратом НЯ, послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, зарегистрировано не было.

Различные НЯ на фоне приема Доброкама зарегистрированы у 19 (38%) пациентов (табл. 4). Количество и выраженность НЯ увеличилось к 15-му дню терапии. Все НЯ практически полностью нивелировались в течение недели после отмены лечения, т. е. к 21 дню наблюдения. Во всех случаях НЯ носили легкую или умеренную степень выраженности.

Наиболее часто пациенты отмечали легкую сонливость в течение дня. Результаты объективного обследования с оценкой сонливости по шкале Эпворта также свидетельствуют о нарастании выраженности сонливости к 15 дню лечения, однако психометрические показатели не достигли клинически значимых значений, то есть не превысили 7 баллов.

Верификация нарушений когнитивных функций (скорость мышления, концентрация внимания) с использованием теста Струпа, продемонстрировала незначительное влияние Доброкама на скорость мыслительных процессов ($p < 0,05$) и концентрацию внимания ($p = 0,032$) (рис. 8).

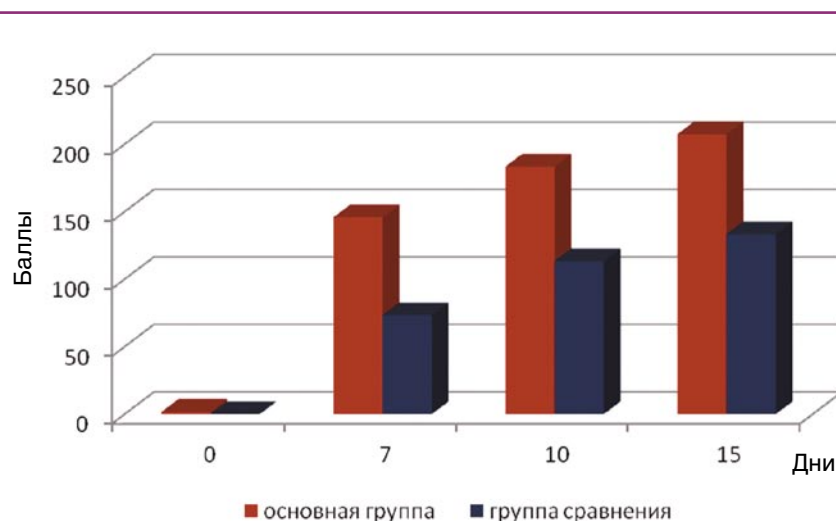


Рис. 3. Динамика суммарного балла подшкалы «засыпание» опросника LSEQ на фоне терапии Доброкамом в основной группе и группе сравнения

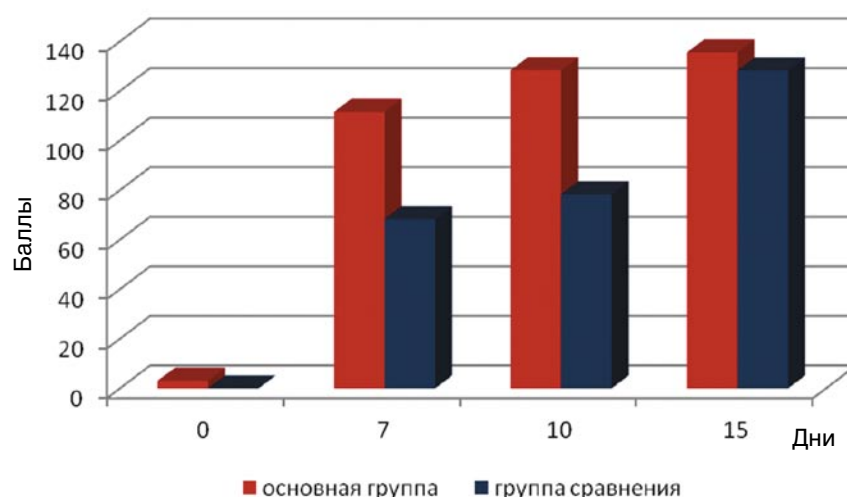


Рис. 4. Динамика суммарного балла подшкалы «качество сна» опросника LSEQ на фоне терапии Доброкамом в основной группе и группе сравнения



Рис. 5. Динамика суммарного балла подшкалы «качество пробуждения» опросника LSEQ на фоне терапии Доброкамом



Рис. 6. Динамика суммарного балла подшкалы «дневное самочувствие» опросника LSEQ на фоне терапии Доброкамом

Частота НЯ на фоне терапии препаратом Доброкам									Таблица 4	
НЯ	День 3		День 10		День 15		День 21			
	п	%	п	%	п	%	п	%		
Сонливость	2	4	10	20	13	26	2	4		
Нарушение концентрации внимания	2	4	10	20	11	22	4	10		
Слабость	1	2	4	8	4	8	1	2		
Сухость во рту										
Ухудшение памяти	0	0	2	4	2	4	0	0		
Головокружение	1	2	1	2	1	2	0	0		

Установлен благоприятный кардиологический профиль безопасности Доброкама. На момент окончания лечения Доброкамом, проводимого на фоне сопутствующей стабильной комбинированной соматотропной терапии, не выявлено жизненно-опасных аритмий и/или внутрисердечных блокад, не обнаружено негативного влияния Доброкама на основные показатели гомеостаза крови, в том числе на протромбин, а также уровень АД и ЧСС.

Отмена Доброкама не сопровождается развитием признаков синдрома отмены.

Закключение.

В ходе проведенного открытого сравнительного исследования получены доказательства эффективности и безопасности препарата Доброкам (бромкамфора) в дозе 1,5 г в сутки у больных АГ и вегетососудистой дистонией, выразившиеся в следующих результатах.

1. Препарат обеспечивает быструю редукцию психопатологической симптоматики у 78% пациентов с тревожными расстройствами. Терапевтические эффекты препарата реализовываются к 7 дню лечения с последующим нарастанием на протяжении дальнейшего приема вплоть до 15-го дня.
2. Доброкам достоверно улучшает засыпание и качество сна ($p < 0,001$)
3. При курсе длительностью 15 дней Доброкам оказывает лишь незначительное влияние на скорость мыслительных процессов ($p < 0,05$) и концентрацию внимания ($p = 0,032$).
4. Включение Доброкама в комплексное лечение АГ и ВСД не коррелирует с развитием гемодинамических НЯ, а, напротив, способствует снижению средних значений АД на фоне базовой сердечно-сосудистой терапии.
5. Прекращение приема препарата не сопровождается развитием синдрома отмены. ■

Литература

1. Медведев В. Э. Психические расстройства и артериальная гипертензия // Психические расстройства в общей медицине. 2007; 1: 33–39.
2. Медведев В. Э., Копылов Ф. Ю., Троснова А. П. с соавт. Психосоматические соотношения при кризовом течении гипертонической болезни // Психические расстройства в общей медицине. 2007; 1: 10–13.
3. Медведев В. Э., Мартынов С. Е., Зверев К. В., Епифанов А. В., Хурулов А. Л., Попович А. А. Психосоматические заболевания в кардиологии (типология и клинко-динамические характеристики) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012; 4: 34–41.
4. Сыркин А. Л. с соавт. Влияние патохарактерологических расстройств на течение гипертонической болезни // Врач. 2007; 4: 10–12.

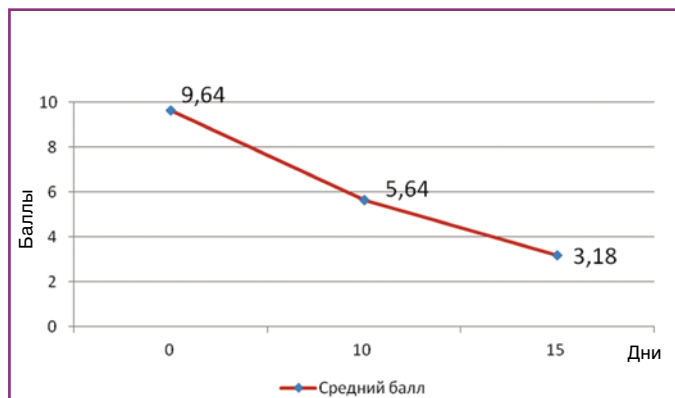


Рис. 7. Динамика самооценки тревоги по шкале ВАШ на фоне терапии Доброкамом

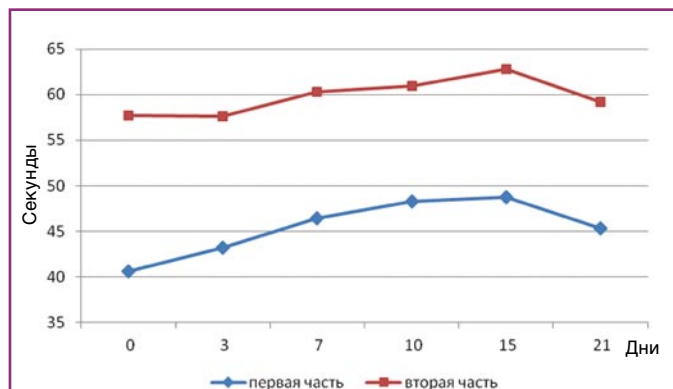


Рис. 8. Динамика времени (сек) выполнения теста Струпа на фоне терапии Доброкамом



- облегчает наступление естественного сна
- снимает нервное напряжение
- короткий курсовой прием – 10 дней

ДОБРОКАМ

Здоровый сон против стресса!

Реклама. РУ: ЛП-000141

Москва, Ленинградский проспект, д. 31 А, стр. 1
Тел. +7 (495) 258-45-28 e-mail: info@avexima.ru www.avexima.ru


avexima

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Тактика взаимодействия акушеров-гинекологов и дерматовенерологов по профилактике врожденного сифилиса

Г. И. Мавлютова*,¹, кандидат медицинских наук

Л. А. Юсупова*, доктор медицинских наук, профессор

А. Г. Мисбахова**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

** ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье представлена подробная информация об особенностях диагностики и лечения сифилиса у беременных, отражены основные аспекты современного клинического течения сифилитической инфекции у женщин, а также предложены основные диагностические и лечебные методики.

Ключевые слова: сифилис, беременные, врожденный сифилис, диагностика, лечение, профилактика.

Abstract. The article presents detailed information about the peculiarities of diagnostics and treatment of syphilis in pregnant women, covering all the major aspects of modern clinical course of syphilitic infection in women, and offer basic diagnostic and therapeutic methods.

Keywords: syphilis, pregnant women, congenital syphilis, diagnosis, treatment, prevention.

Сифилис является социально значимой инфекцией из группы заболеваний, передаваемых половым путем (ИППП), и характеризуется длительным течением, системностью поражений, способностью приводить к необратимым поражениям внутренних органов и нервной системы, инвалидности и летальным исходам [1–5]. В настоящее время, несмотря на общее снижение заболеваемости ранними формами сифилиса, эпидемиологическую ситуацию нельзя считать благополучной [6–9]. Особую тревогу вызывает сифилис беременных — единственный фактор риска врожденной формы сифилитической инфекции,

характеризующейся внутриутробным инфицированием плода и передающейся через плаценту. Известно, что беременность не изменяет клиническое течение сифилиса, при этом у беременных, больных сифилисом, часто наблюдаются осложнения: угроза выкидыша, токсикоз, пиелонефрит, гестоз и преэклампсия, самопроизвольный аборт на ранних и поздних сроках, слабость родовой деятельности [2, 3, 6, 7, 10, 11]. По данным Всемирной организации здравоохранения сифилис матери является причиной около 460 000 случаев преждевременного прерывания беременности и мертворождения и 270 000 случаев врожденного сифилиса в год. Нелеченная ранняя форма заболевания у беременных в 25% случаев приводит к мертворождению, а в 14% — к смерти новорожденного, то есть общая перинатальная

смертность приближается к 40% [7, 10, 11].

Исход беременности зависит от срока заражения, стадии сифилиса (наиболее опасны вторичная и скрытая ранняя) и от своевременности и адекватности проведенного лечения матери [5, 8, 12–15]. Каждый случай врожденного сифилиса является результатом диагностических ошибок или дефектов (отсутствия) пренатального наблюдения [12, 13, 16–18]. Поэтому выявление сифилитической и других инфекций, передаваемых половым путем, у женщин, планирующих беременность, и у беременных на ранних сроках гестации выходит на первый план профилактических мероприятий. Своевременное выявление заболевания у беременной связано, как правило, с ранним ее обращением в женскую консультацию. Однако

¹ Контактная информация:
guzel.mavlutova@jandex.ru

результаты исследований, проведенных в различных регионах России, показали, что из числа беременных, у которых был выявлен сифилис, до 40% не состояли на учете в женской консультации, в результате чего диагноз был установлен в поздние сроки беременности или при поступлении женщины на роды [2, 3, 6, 12, 15]. Этот факт в достаточной степени объясняется определенными социальными и поведенческими характеристиками большинства беременных, больных сифилисом. Исследования показали, что чаще всего это — одинокая, материально не обеспеченная женщина без собственного жилья в возрасте 17–25 лет с ранним половым дебютом и рискованным сексуальным поведением. Сифилис у пациенток данной статистической группы обычно протекает как сочетанная инфекция, беременность является нежелательной [3, 7, 12, 18].

В отличие от многих других внутриутробных инфекций врожденный сифилис можно предупредить, используя относительно простые мероприятия в рамках охраны материнства и детства [1, 4, 9, 16, 17]. Эффективный скрининг в период дородового наблюдения и лечение больных во время беременности позволяют ликвидировать эту форму заболевания [7, 10, 11, 16, 17]. Компоненты системы профилактики врожденного сифилиса имеются во многих странах мира, в том числе и в России. Посещаемость лечебно-профилактических учреждений в рамках дородового наблюдения обычно высокая: большая часть беременных, больных сифилисом, выявляется в женских консультациях, однако при этом в отношении их постоянно допускаются диагностические и тактические ошибки, хотя алгоритм ведения определен и регламентирован многими контрольно-действующими документами (Приказ МЗ РФ № 291 от 30.07.2001 г. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем», Указ Президента РФ от 12.05.2009 № 537 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 г.», Распоряжение Правительства РФ от 24.12.2012 № 2511-р «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», Клинические рекомендации «Дерматовенерология 2012» РОДВК). В связи с этим мы хотим представить

современную систематизированную информацию по диагностике и лечению сифилиса у беременных, рожениц и пациентов с врожденной формой инфекции.

Диагностика и лечение сифилиса у беременных

Наличие сифилиса у беременной определяется на основании анамнеза, клинического осмотра и лабораторного обследования пациентки.

Анамнестический раздел направлен на выявление факторов риска инфицирования сифилисом, которому могут способствовать социальные и поведенческие особенности больной. К ним можно отнести отсутствие работы и собственного жилья; употребление алкоголя или наркотиков; судимости, ранний половой дебют, два и более половых партнера, занятие коммерческим сексом, ИППП в анамнезе, отказ от использования средств индивидуальной профилактики, ранние и поздние выкидыши, мертворождение. Для проведения соответствующих эпидемиологических и лечебных мероприятий необходимо также выяснить время появления первых симптомов заболевания; связь со сменой полового партнера; динамику клинических проявлений; этапы обращения за медицинской помощью, продолжение половой жизни при появлении клинических симптомов сифилиса, назначение любой антибактериальной терапии (антибиотики, сульфаниламиды, препараты имидазола); результаты обследования на сифилис, если оно проводилось в прошлом.

Клиническое обследование пациенток выполняется по принятым в дерматовенерологии методикам и правилам, начиная с волосистой части головы и переходя к осмотру всей поверхности кожи и видимых слизистых, т. к. и первичные, и вторичные сифилиды могут иметь любое расположение. Во время пальпаторного и инструментального исследований наружных половых органов осуществляется забор отделяемого из уретры, влагалища, цервикального канала, со стенок прямой кишки, в ряде случаев с миндалин, а также с поверхности сифилидов.

Основным клиническим маркером первичного периода сифилиса был и остается твердый шанкр. По данным Г. И. Мавлютовой (2006) его генитальная локализация у женщин определяется в 81,8% случаев, при этом чаще всего

это — большие половые губы (37,6%), задняя спайка (31,2%), малые половые губы (19,4%) и довольно редко — шейка матки (3,2%) и область клитора (6,5%). Экстрагенитально шанкры располагаются в 18,2% случаев: более чем у половины больных (57,9%) — перианально, у 1/5 (21,1%) — в области головы (на нижней губе, подбородке, твердом небе). По две и более первичных сифилом обнаруживаются в 44,1% случаев. Почти одинаково часто твердый шанкр характеризуется как эрозия (44,0%) или язва (49,5%). Регионарный лимфаденит наблюдается более чем в 80,0% случаев и является вторым по значимости симптомом первичной стадии. Вторичный период сифилиса чаще всего сопровождается розеолезной сыпью на туловище (56,2%) и папулами в области гениталий (65,7%), туловища (24,6%) и головы (22,2%). Почти в 60,0% случаев вторичные сифилиды локализуются в полости рта, причем чаще всего — в варианте эритематозной ангины (41,3%). Следует обратить внимание на то, что современный сифилис характеризуется вялой реакцией лимфатической системы: мы обнаружили полиаденит только у половины наших больных (58,1%). Также необходимо помнить, что у больных с сопутствующими ИППП и дерматозами имеются значительные отклонения от классического клинического течения заболевания.

В процессе верификации сифилиса у беременной постоянно возникают диагностические ошибки, причем наиболее часто их допускают акушеры-гинекологи (39,2%) и дерматовенерологи (35,4%), т. к. женщины с высыпаниями на половых органах чаще всего обращаются к врачам этих специальностей. По нашим данным в половине случаев специалисты неверно трактуют клинические проявления сифилиса, почти у 1/3 больных заболевание пропускается вследствие неполного осмотра, у 1/5 части пациентов специфические изменения расцениваются как признаки банального воспаления, а экспресс-диагностика сифилиса не назначается.

В качестве иллюстрации приводим наблюдение из собственной практики:

Беременная Л. обратилась в хозрасчетную поликлинику к акушеру-гинекологу с жалобами на появление язвы в области гениталий. С диагнозом: «Трещина промежности.

Беременность 24 недели» получала местное лечение. Серологическое обследование на сифилис не проведено, несмотря на то, что женщина на момент обращения не состояла на учете в женской консультации. Через 2 недели пациентка Л. в связи с угрозой выкидыша была госпитализирована в родильное отделение, где после консультации дерматовенеролога у нее диагностирован вторичный сифилис кожи и слизистых и назначена специфическая терапия. Однако лечение было начато со значительным опозданием, в связи с чем произошла гибель плода вследствие его внутриутробного инфицирования.

Верификация сифилиса основывается на комплексном лабораторном обследовании больной. Выбор материала и метода определяется стадией болезни. Материалом для исследования служат кровь, отделяемое с поверхности сифилидов, пунктат регионарных лимфатических узлов, спинномозговая жидкость. Лабораторное выявление сифилиса состоит из отборочных (скрининговых) и подтверждающих (диагностических) мероприятий.

Скрининг: стандартное серологическое обследование беременных включает 3-кратное тестирование:

- 1) при первичном обращении;
- 2) при оформлении родового отпуска (30-я неделя);
- 3) на сроке 38–39 недель или непосредственно в роддоме.

Используется комплекс РМП (реакция микропреципитации) + ИФА (иммуноферментный анализ) или РМП + РПГА (реакция пассивной гемагглютинации).

Диагностика

1. Абсолютным критерием для окончательной диагностики сифилиса является прямое выявление *Treponema pallidum* в отделяемом сифилидов или пунктате инфицированных лимфатических узлов методом микрокопии в темном поле. При этом один отрицательный результат не исключает наличие сифилиса! В подобном случае назначается примочка с физиологическим раствором на очаг и повторные обследования, которые можно прекратить только после эпителизации или рубцевания элемента.
2. Серологическая диагностика проводится после получения положительных результатов скрининга. В случае использования для скрининга ИФА

диагностика проводится сочетанием РМП + РПГА, если же отборочным тестом являлась РПГА, то применяется комплекс РМП + ИФА. При необходимости диагностические мероприятия могут быть дополнены реакциями-арбитрами: реакция иммунофлюоресценции (РИФ) или иммуноблоттинг (ИБ) в зависимости от возможностей лаборатории.

Алгоритм взаимодействия акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, направленный на своевременное выявление сифилиса у беременных

Обращение в женскую консультацию

1. При выявлении любых высыпаний на коже или слизистых или других симптомов, подозрительных на сифилис, акушер-гинеколог в этот же день обязан направить беременную в территориальное кожно-венерологическое учреждение (КВУ). В направлении необходимо указать цель консультации. Факт направления отражается в обменной карте пациентки с указанием даты. В территориальное КВУ передается информация о данной пациентке.
2. В случае не только положительного, но даже сомнительного результата хотя бы одного серологического теста акушер-гинеколог обязан направить беременную в территориальное кожно-венерологическое учреждение в день ее явки за результатом. В направлении необходимо дать полную информацию о серологическом тесте (метод, степень позитивности, дата забора). Факт направления отражается в обменной карте пациентки. Позитивный результат фиксируется в журнале регистрации положительных результатов обследования крови на сифилис. В день получения положительного результата в территориальное КВУ передается информация о данной пациентке.

В гинекологическом или родильном отделении

1. При выявлении любых высыпаний на коже или слизистых или других симптомов, подозрительных на сифилис, необходимо в этот же день вызвать консультанта дерматовенеролога из территориального кожно-венерологического учреждения.
2. В случае не только положительного, но даже сомнительного резуль-

тата хотя бы одного серологического теста необходимо в этот же день вызвать консультанта дерматовенеролога из территориального кожно-венерологического учреждения. Позитивный результат фиксируется в журнале регистрации положительных результатов исследования крови на сифилис. В день получения положительного результата в территориальное КВУ передается информация о данной пациентке.

Значительные диагностические проблемы создают так называемые ложноположительные серологические реакции (ЛПР) беременных, частота которых в нетрепонеменных тестах по данным разных авторов составляет от 0,7% до 1,1% [14, 18–22]. Причины и механизм их возникновения полностью не ясны. Дифференциальную диагностику проводит только дерматовенеролог и в следующих случаях: противоречивые, слабоположительные результаты серологических реакций; изолированная позитивность одного теста среди отрицательных других; колебание результатов тестов в повторных исследованиях; отсутствие анамнестических указаний на сифилис у беременной и каких-либо объективных признаков сифилиса у половых партнеров. При любых условиях все сомнительные случаи решаются в пользу ребенка, то есть беременной проводится пробное и профилактическое лечение! В условиях современной эпидемиологической ситуации лучше лечить всех женщин, у которых выявлена положительная серологическая реакция, чем пропустить заболевание у беременной [14, 18, 19].

Уведомление половых партнеров является неотъемлемой частью борьбы с ИППП. Мужья или половые партнеры беременных обследуются скрининговыми методами в территориальных КВУ на сроке беременности жен (партнерш) 20 и 38 недель.

Тактика ведения беременной с впервые установленным диагнозом «сифилис»

Тактика ведения беременной зависит от решения о пролонгировании или прерывании беременности и срока гестации в момент верификации сифилиса. Специалист, установивший диагноз, должен информировать пациентку, что адекватное лечение матери позволяет предотвратить врожденный сифилис у ребенка, однако решение будет принимать сама женщина [7].

Если беременность нежелательна:

- 1) срок не превышает 12 недель: специфическая терапия в соответствии с установленным диагнозом и прерывание беременности (медицинский аборт);
- 2) срок составляет от 12 до 28 недель: специфическая терапия в соответствии с установленным диагнозом. Вопрос об амниоцентезе решает консилиум в индивидуальном порядке (Приказ от 3 декабря 2007 г. № 736 МЗ РФ «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»).

Если диагноз установлен в родах: специфическое лечение в соответствии с диагнозом и дальнейшее наблюдение в территориальном КВУ.

Если пациентка приняла решение, что беременность сохраняется, или в момент постановки диагноза срок беременности превышает 28 недель, проводится 2 курса лечения:

1. Специфический — назначается в день постановки диагноза и соответствует установленному диагнозу. Вне зависимости от диагноза и срока гестации лечение проводится бензилпенициллина натриевой солью кристаллической или бензилпенициллина новокаиновой солью или прокаин бензилпенициллином.
- В случае аллергической реакции на пенициллин в ряде случаев пациентки довольно часто хорошо переносят лечение полусинтетическими препаратами (оксациллин или ампициллин). При непереносимости всех препаратов пенициллинового ряда назначают цефтриаксон или эритромицин. Эритромицин не проникает через плацентарный барьер, что требует лечения новорожденного пенициллином, поскольку санации плода во время лечения матери не происходит.
2. Профилактический — проводится после 20-й недели беременности, а при поздно начатом лечении — сразу же после специфического. Препараты, разовые дозы, кратность соответствуют специфическому лечению, длительность профилактического курса — 10 дней. Профилактический курс проводят также пациенткам, получавшим лечение по поводу сифилиса до беременности, но у которых сохраняется позитивность нетрепонемных тестов.

Если беременная, больная сифилисом, получила и специфический, и профилактический курс в соответствии с одной из вышеуказанных методик до 32-й недели беременности, то лечение считается адекватным. Мать может находиться в физиологическом родильном отделении. Ребенок подлежит осмотру дерматовенеролога, серологическому обследованию и последующему клинико-серологическому контролю в КВУ по месту жительства [7].

Следует помнить, что сифилис передается ребенку только от больной матери. Если у отца ребенка впервые выявлено заболевание, он подлежит экстренному лечению, а беременная — обследованию и лечению в КВУ. Если у отца ребенка в прошлом был сифилис, но он не получил полноценное лечение, то он не может быть источником заражения ребенка и беременной женщины. ■

Литература

1. Александрова С. Г. Оценка эффективности профилактики врожденного сифилиса при лечении беременных цефтриаксоном и прокаин-пенициллином (клинико-лабораторное исследование). Автореф. ... канд. мед. наук. 2005. 25 с.
2. Арбузова И. А. Медико-социальные аспекты сифилиса у беременных. 20 с.
3. Глобальная ликвидация врожденного сифилиса: обоснование и стратегия действий. Всемирная организация здравоохранения. 2008. С. 50.
4. Горланов И. А., Милевская И. Р., Леина Л. М. Клиника, диагностика и лечение раннего врожденного сифилиса // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 3. С. 73–77.
5. Young A., Mc Millan A. Syphilis and the endemic treponematoses. In: McMillan A., Young H., Ogilvie M. M., Scott G. R. Clinical Practice In: Sexually Transmissible Infections. Elsevier Science Limited, London. 2002. P. 395–459.
6. Иванова М. А. Диагностическое и прогностическое значение комплекса факторов, влияющих на исход беременности у женщин, больных и болевших сифилисом. Автореф. ... канд. мед. наук. 2000. 17 с.
7. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. По ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями/Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2012. 112 с.
8. Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I) // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 2. С. 11–22.

9. Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II) // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 2. С. 23–40.
10. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis // Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 Jan. № 16 (1). P. 45–51.
11. Stoner B., Schmid G., Guraiib M., Adam T., Broutet N. Use of maternal syphilis seroprevalence data to estimate the global morbidity of congenital syphilis. Amsterdam: Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research (ISSTD). 2005 (Abstract # 699). 2004. № 82. P. 424–430.
12. Кубанова А. А., Мелехина Л. Е., Кубанов А. А. 24 Заболеваемость врожденным сифилисом в Российской Федерации в период 2002–2012 гг. // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 6. С. 24–31.
13. Сырнева Т. А., Малишевская Н. П. Алгоритм межведомственного взаимодействия дерматовенерологов и акушеров-гинекологов по профилактике сифилиса среди беременных и новорожденных // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 4. С. 4–19.
14. Berman S. M. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment // Bull World Health Organ. 2004. № 82. P. 433–438.
15. Connor N., Roberts J., Nicoll A. Strategic options for antenatal screening for syphilis in the United Kingdom: a cost effectiveness analysis // J Med Screen. 2000. № 7. P. 7–13.
16. Norris S. J., Pope V., Johnson R. E., Larsen S. A. Treponema and other human host-associated spirochetes. In: Murray P. R., Baron E. J., Jorgensen J. H., Pfaller M. A., Tenover R. C., Tenover F. C., eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: American Society for Microbiology. 2003. P. 995–1071.
17. Pang T., Peeling R. W. Diagnostic tests for infectious diseases in the developing world: two sides of the coin // Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007. № 101. P. 856–857.
18. Peeling R. W., Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview // Bull World Health Organ. 2004. № 82. P. 439–46.
19. Остроухова Т. Н. Факторы риска и основные направления профилактики врожденного сифилиса в Москве. Автореф. ... канд. мед. наук. 2002. 20 с.
20. Мавлютова Г. И. Клинико-серологический патоморфоз сифилиса (по материалам Республики Татарстан). Автореф. ... канд. мед. наук. 2006. 27 с.
21. Овчинникова Е. Ю. Прогнозирование осложнений течения беременности и родов у женщин, перенесших сифилитическую инфекцию. Автореф. ... канд. мед. наук. 2002. 23 с.
22. Lewis D. A., Young H. Syphilis // Sex Transm. Infect. 2006. № 82 (Suppl IV). P. 13–15.

Фасеточный синдром на поясничном уровне у пожилых пациентов: диагностика и лечение

Т. Л. Визило*,¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Д. Визило*

М. В. Трубицина**

А. Г. Чеченин*, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Полукарова*, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ДПО «Новокузнецкий ГИУВ» МЗ РФ, Новокузнецк

** ГАУЗ КО ОКЦ ОЗШ, Новокузнецк

Резюме. Наиболее частой причиной хронических болей в спине у пожилых пациентов является спондилоартроз, являющийся морфологической основой фасеточного синдрома. Комбинация хондроитина сульфата, глюкозамина и ибупрофена эффективна и безопасна при лечении фасеточного синдрома поясничного отдела позвоночника в стадии обострения у пожилых пациентов.

Ключевые слова: пожилые пациенты, боль в спине, фасеточный синдром, лечение.

Abstract. The most common cause of the chronic back pain in elderly patients is spondylarthrosis which represents morphologic basis of the facet syndrome. The combination of the chondroitin sulfate, glucosamine and ibuprofen is effective and safe in the treatment of the facet syndrome of the lumbar spine in acute state in elderly patients.

Keywords: elderly patients, back pain, facet syndrome, treatment.

Хронические боли в спине являются важной проблемой в медицинском и социальном плане в связи с упорным течением, нередким отсутствием значимого эффекта от проводимой терапии и высокими затратами, связанными с лечением. Актуальность проблемы обусловлена и тем обстоятельством, что, как любой хронический болевой синдром, боли в спине способствуют избыточной стимуляции симпатoadrenalовой системы, значительно повышающей риск сердечно-сосудистых катастроф, и негативно влияют не только на качество жизни, но и на ее продолжительность. В современных исследованиях показано, что уменьшение продолжительности жизни у пожилых людей в большей степени зависит от наличия хронической боли, чем от наличия или отсутствия жизнеугрожающих заболеваний [1].

Наиболее частым источником хронических болей в спине, особенно у пожилых пациентов, являются фасеточные суставы. Фасеточные суставы (синонимы — дугоотростчатые, межпозвонковые суставы, articulationes zygapophysiales) формируются при соединении нижнего и верхнего суставных отростков позвонков и имеют типичное строение: сустав-

ные отростки, покрытые слоем гиалинового хряща, синовиальная оболочка, синовиальная жидкость и капсула, укрепленная волокнами многораздельной мышцы. Ориентация суставных полостей в шейном отделе приближается к горизонтальной плоскости, в грудном — к фронтальной и в поясничном отделе — к сагиттальной плоскости. Фасеточные суставы имеют сложную и обширную ноцицептивную и проприоцептивную иннервацию: каждый сустав иннервируется из 2–3 сегментов спинного мозга, что обеспечивает «перекрытие» зон распространения боли. Выделены 4 механизма ирритации нервных окончаний в двигательном сегменте: 1) механический или дисфиксационный — за счет смещения тел позвонков и суставных отростков по отношению друг к другу; 2) компрессионный — экзостозами, при ущемлении капсулы сустава, менискоидов или свободных хрящевых сегментов в суставе; 3) дисгемический — за счет отека периартикулярных тканей, нарушения микроциркуляции, венозного стаза; 4) воспалительный — за счет асептического (реактивного) воспаления в тканях двигательного сегмента [2].

Частота дегенеративных изменений фасеточных суставов в популяции широко варьирует (от 40% до 85%) из-за использования разными авторами различных критериев диагностики и увеличивается с возрастом. При хрониче-

ских болях в спине, согласно результатам исследований, проводившихся с использованием диагностических блокад, поражение фасеточных суставов является причиной болевого синдрома на поясничном уровне в 30–60% случаев, на шейном — в 49–60%, на грудном — в 42–48% случаев [3].

Под фасеточным синдромом, как правило, подразумевают болевые проявления спондилоартроза, при которых нет компрессии корешка спинномозгового нерва или других нервно-сосудистых образований элементами патологически измененного двигательного сегмента. Вместо термина «фасеточный синдром» используются также «синдром спондилоартралгии», «синдром воспаления мелких суставов позвоночника» или «механический нижнепоясничный синдром». Многими авторами термины «фасеточный синдром» и «спондилоартроз» рассматриваются как синонимы. Спондилоартроз, являющийся морфологической основой фасеточного синдрома, — частная форма остеоартроза, представляющего собой гетерогенную форму заболеваний, различных по клинической картине и исходам, в основе которых лежит поражение всех составляющих элементов фасеточных суставов — хряща, субхондральной кости, связок, капсулы и периартикулярных мышц. При поясничном спондилоартрозе обнаружено резкое уменьшение толщины

¹ Контактная информация:
vizilo@yandex.ru

суставного хряща вплоть до полного его исчезновения на отдельных участках, в которых отмечалось разрастание костной ткани. Спондилоартроз может развиваться изолированно, но значительно чаще он формируется на фоне дегенерации межпозвонковых дисков, приводящей к повышению нагрузки на фасеточные суставы и их хронической травматизации. Как и поражение дисков, спондилоартроз чаще наблюдается у пожилых пациентов, но может развиваться и у лиц молодого возраста, чему способствуют наследственная предрасположенность, врожденные аномалии, травмы позвоночника, гипермобильность позвоночно-двигательных сегментов (ПДС), избыточная масса тела. При травмах (по типу «хлыста», тракции, ротации) фасеточный синдром может развиваться остро.

Развитие спондилоартроза связано с нарушениями функциональной анатомии позвоночного столба, передние отделы которого (к ним относятся межпозвонковые диски) предназначены, главным образом, для сопротивления силам тяжести (компрессии), а задние отделы (в т. ч. фасеточные суставы) — для стабилизации позвоночника при ротации и смещении позвонков в переднезаднем направлении. В норме 70–88% осевой компрессионной нагрузки приходится на передние отделы и лишь 12–30% — на задние. При развитии дегенеративных изменений в дисках снижается их высота, нарушается амортизирующая функция, и доля осевой компрессионной нагрузки, приходящейся на фасеточные суставы, постепенно увеличивается. Перегрузка суставов на фоне формирующейся нестабильности ПДС ведет вначале к воспалительным изменениям (синовиту), а затем — к дегенерации суставного хряща, деформации капсул суставов и подвывихам в них. Этот патологический процесс носит асимметричный характер, что может быть связано с неравномерностью нагрузки на парные фасеточные суставы. Повторные микротравмы, компрессионные и ротаторные перегрузки ведут к прогрессированию дегенеративных изменений хряща вплоть до практически полной его утраты, развитию периапартулярного фиброза и формированию остеофитов, что приводит к увеличению размеров верхних и нижних фасеток, приобретающих грушевидную форму. Под влиянием импульсации из пораженного ПДС, в особенности из задней продольной связки, возникает рефлекторное напряжение межпоперечных, межостистых

мышц и мышц-вращателей, что в случае асимметричного их вовлечения вызывает формирование сколиоза. Сочетание изменений в диске, фасеточных суставах и мышечно-тонических нарушений приводит к резкому ограничению движений в соответствующем ПДС.

Болевые ощущения, возникающие при фасеточном синдроме, являются примером ноцицептивной боли, связанной с явлениями синовита, прямым механическим раздражением ноцицепторов суставной капсулы на фоне явлений нестабильности и мышечно-тонических нарушений. Наиболее часто спондилоартроз развивается в поясничном отделе позвоночника, преимущественно в ПДС L4-L5 и L5-S1, испытывающих наибольшие перегрузки. Максимальный риск травматизации фасеточных суставов возникает при резких скручивающих движениях в пояснице. Дополнительным фактором, способствующим развитию спондилоартроза, является слабость брюшной стенки, сопровождающаяся увеличением выраженности поясничного лордоза и компрессионной нагрузки на фасеточные суставы. Значительно реже поражение фасеточных суставов наблюдается в шейном (преимущественно на уровнях C2-C3 и C5-C6) и грудном отделах позвоночника. Для фасеточного синдрома характерно рецидивирующее течение, постепенное развитие и медленный регресс каждого болевого эпизода и тенденции к удлинению и утяжелению каждого последующего обострения [4].

Основным компонентом сустава, подвергающимся дегенерации при остеоартрозе, является хрящ, состоящий из матрикса и хондроцитов, в которых происходит чрезмерное местное высвобождение протеолитических ферментов и прогрессивное замедление репарации хряща. Это приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса. Матрикс содержит гликозамины (протеогликаны) и коллаген. При деградации матрикса идет потеря гликозаминов, сопротивление матрикса хряща воздействию физической нагрузки уменьшается, и поверхность хряща становится чувствительной к повреждению. Кроме того, на хондральном уровне синтезируется широкий спектр биоактивных молекул: провоспалительные цитокины, свободные радикалы, фактор роста, простагландин E2, лейкотриен B4. Этот воспалительный компонент усиливает дегенеративные механизмы. Воспаление развивается в первую очередь в синовиальной оболочке, приводит к нарушению фильтрации через мембрану гиалуроно-

вой кислоты, ее вымыванию из полости сустава и прогрессированию дегенерации хряща. Провоспалительные цитокины синтезируются в синовиальной оболочке, а затем диффундируют в суставной хрящ через синовиальную жидкость, отвечают за повышенный синтез и экспрессию матриксных металлопротеиназ, разрушающих суставной хрящ [5]. Синовиальное воспаление напрямую связывается с возникновением и развитием остеоартроза. Неконтролируемый ангиогенез — важная составляющая часть синовиального воспаления, и два этих взаимосвязанных процесса — ангиогенез и воспаление — вносят серьезный вклад в развитие остеоартроза [6]. Таким образом, к патофизиологическим механизмам развития остеоартроза относят не только механическое поражение сустава и дегенеративный процесс, но и сопутствующее хроническое воспаление, способствующее разрушению гиалинового хряща. В патологический процесс вовлекаются и структуры центральной нервной системы, связанные с формированием хронического болевого синдрома. Поэтому ведущими направлениями патогенетического лечения остеоартроза являются модуляция воспаления, регуляция метаболизма хондроцитов и стимуляция синтеза хряща [7].

Особенности клинической картины фасеточного синдрома на поясничном уровне детально описаны [8]. Боль, как правило, умеренной интенсивности, носит диффузный характер, плохо локализуется, описывается пациентами как «глубокая», «ноющая», «давящая», «скручивающая», «сжимающая». Характерны феномен «утренней скованности» и максимальная выраженность боли в утренние часы (признаки, отражающие воспалительный компонент), а также после нагрузки в конце дня (что обусловлено явлениями нестабильности и дисфиксации в области пораженного ПДС). Боли локализируются паравертебрально, могут быть двусторонними или латерализованными. Боль, исходящая из фасеточных суставов нижнепоясничного уровня (L4-L5, L5-S1), может отражаться по склеротомам в ягодичную область, область копчика, тазобедренного сустава, паха, в бедро (по задней поверхности) и, как правило, не «спускается» ниже колена. Боль от суставов верхнепоясничного уровня (L1-L2, L2-L3, L3-L4) может распространяться в область груди, боковой поверхности живота. Боли при фасеточном синдроме на шейном уровне могут отражаться в область надплечий и/или верхнюю часть спины и значительно

реже — в плечо, предплечье, кисть (более характерно для дискогенных радикулопатий). От обострения к обострению паттерн боли (ее локализация, характер и интенсивность) может меняться. Характерной особенностью фасеточного болевого синдрома на поясничном уровне является появление или усиление болевых ощущений при разгибании и ротации поясничного отдела позвоночника, возникающих при переходе из положения сидя в положение стоя, при длительном стоянии, «скручивании» в пояснице. При этом сгибание и наклон в поясничном отделе могут приводить к уменьшению болевых ощущений. Боли уменьшаются на фоне «разгрузки» позвоночника — лежа либо при сгибании позвоночника с опорой на руки (стойка, перила). В отличие от болевого синдрома при радикулопатии, отраженная боль при фасеточном синдроме не достигает пальцев, плохо локализуется, не несет в себе паттерны нейропатического болевого синдрома (ощущения «электрического тока», жжения, парестезии и др.), усиливается при экстензии (а не флексии) позвоночника, не сопровождается появлением выраженных симптомов натяжения (Ласега, Мацкевича, Вассермана), а также симптомов выпадения в двигательной, чувствительной и рефлекторной сферах. При неврологическом осмотре выявляются сглаженность поясничного лордоза, сколиоз в грудном и поясничном отделах, локальная боль в пробе Кемпа, локальная болезненность при пальпации в проекции «проблемного» фасеточного сустава, напряжение паравертебральных мышц и квадратной мышцы спины на больной стороне, дискомфорт и ограничение объема движений при наклонах назад. Пальпаторно определяется напряжение мышц вокруг межпозвонкового сустава. Как правило, не бывает каких-либо неврологических чувствительных, двигательных и рефлекторных расстройств. В отличие от корешкового синдрома симптомы «натяжения» не характерны, также как нет ограничения движений в ногах.

Рентгенологическое исследование обладает достаточной информативностью, но обнаружение дегенеративных изменений фасеточных суставов не означает, что именно данные изменения являются причиной болевого синдрома. В асимптомной популяции дистрофические изменения фасеточных суставов выявляются в 8–12% случаев [9].

Общепризнанным стандартом и единственным доказательным методом для подтверждения связи болевого синдрома

с патологией фасеточных суставов является исчезновение (или значительное уменьшение) боли через несколько минут после проведения блокады медиальной ветви задней первичной ветви спинномозгового нерва под визуализационным контролем [10]. Но диагностические блокады медиальной ветви не являются широко используемым методом в рутинной клинической практике.

Основной терапией фасеточного синдрома является использование обезболивающих и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), при этом вопрос безопасности лечения имеет особую актуальность. Это обусловлено хроническим рецидивирующим характером болевого синдрома, требующим проведения повторных, зачастую длительных курсов терапии, а также тем обстоятельством, что большинство пациентов — люди пожилого и старческого возраста, что значительно увеличивает риск развития гастроинтестинальных и кардиоваскулярных побочных эффектов. Согласно существующим рекомендациям, больным с риском развития таких явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) должны назначаться неселективные НПВС совместно с гастропротекторами (блокаторами протонной помпы) или селективные НПВС. Пациентам с высоким риском развития кардиоваскулярных побочных эффектов рекомендуется параллельное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты. Кроме того, пожилые пациенты часто страдают заболеваниями, требующими применения непрямых антикоагулянтов (мерцательная аритмия, рецидивирующий тромботический синдром), что, как правило, несовместимо с приемом НПВС. Также необходимо учитывать, что не все препараты группы НПВС можно применять при остеоартрозе — выявлено неблагоприятное влияние на хрящевую ткань таких НПВС, как индометацин, пироксикам, напроксен.

Участие суставного компонента в формировании боли в спине предполагает включение в терапию препаратов, оказывающих симптом-модифицирующий (хондропротективный) эффект, — симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA). Вне обострения рекомендуется монотерапия SYSADOA. При обострении процесса и выраженном болевом синдроме рекомендуется комбинирование SYSADOA с НПВС, анальгетическое действие которых развивается гораздо быстрее. Совместное применение позволяет снизить дозу НПВС и тем

самым предотвратить ряд нежелательных лекарственных реакций. Препараты группы SYSADOA — это биологически активные вещества, состоящие из компонентов хрящевой ткани, необходимых для построения и обновления суставного хряща. SYSADOA способны влиять на метаболизм костной и хрящевой ткани и стимулировать ее регенерацию, обладают умеренным обезболивающим и противовоспалительным действием и лишены характерных для НПВС побочных эффектов, поскольку механизм их действия не связан с подавлением синтеза простагландинов и блокированием циклооксигеназы, а основан на угнетении ядерного фактора κB , стимулирующего распад хрящевой ткани в организме. Среди препаратов, относящихся к этому классу, только родственные хрящевой ткани компоненты — глюкозамин (ГА) и хондроитин сульфат (ХС) — имеют высокий уровень доказательности (1А) эффективности над плацебо, а также обладают высокой биодоступностью и хорошей переносимостью (EULAR, 2003). ГА и ХС являются естественными метаболитами хрящевой ткани. ГА является аминомоносахаридом, в организме он используется хондроцитами как исходный материал для синтеза протеогликанов, глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. ХС — это ключевой компонент внеклеточного матрикса хрящевой ткани, ответственный за сохранение ее эластичности и сопротивление нагрузкам. Противовоспалительные свойства ХС хорошо исследованы [11], но об его влиянии на ангиогенез известно немного. ХС влияет на выработку синовиальными фибробластами про- и антиангиогенных факторов в пораженной остеоартрозом синовиальной мембране и способен восстанавливать баланс между ними. Так как в развитии остеоартроза одним из ключевых процессов является ангиогенез, благотворное воздействие ХС может быть объяснено именно антиангиогенными свойствами этого вещества [12].

Исследования показали сопоставимую с НПВС и даже более выраженную противовоспалительную активность ГА и ХС [13]. ХС, ГА, их комбинация продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект [14, 15]. При одновременном приеме ХС и ГА происходит синергизм их действия, поскольку оба препарата обладают противовоспалительной активностью, а также оказывают анаболический эффект на метаболизм хрящевой ткани и тормозят в ней катаболические процессы, моделируют важнейшие функции хондроцитов

в поврежденном хряще. Однако существуют некоторые особенности механизмов действия этих двух солей. Так, ХС оптимизирует состав синовиальной жидкости, а ГА самостоятельно стимулирует выработку ХС [16]. В связи с этим наибольшую популярность приобрели комбинированные препараты, содержащие как ХС, так и ГА. Наиболее изученным, безусловно, является Терафлекс. Преимущество Терафлекса заключается в сочетании двух активных ингредиентов: хондроитина сульфата (400 мг) и глюкозамина гидрохлорида (500 мг) в одной капсуле. Существует другая форма выпуска препарата для перорального приема: Терафлекс Адванс, в котором содержится хондроитина сульфата 200 мг, глюкозамина сульфата 250 мг и ибупрофена 100 мг. Ибупрофен является безопасным стандартом НПВС с коротким периодом полураспада (меньше 6 часов), который не кумулируется и приводит к быстрому анальгетическому эффекту [17]. Эффект комбинации с ибупрофеном признан синергическим, причем анальгезирующий эффект данной комбинации обеспечивает в 2,4 раза меньшая доза ибупрофена [18]. Механизм действия Терафлекса связан с активацией синтеза протеогликанов, угнетением действия ферментов, разрушающих гиалиновый хрящ, увеличением выработки синовиальной жидкости, уменьшением вымывания кальция из костей и улучшением фосфорно-кальциевого обмена. Показанием для назначения Терафлекса является патология опорно-двигательного аппарата, связанная с дегенеративными изменениями в хрящевой ткани. Лечение рекомендуется начинать с препарата Терафлекс Адванс, по 2 капсулы 3 раза в сутки, длительность приема — до 3 недель, а затем перейти на прием базового препарата Терафлекс, не содержащего НПВС (по 2–3 капсулы в сутки, курс 3 месяца), для продления обезболивающего эффекта и защиты хряща. Нами проведено собственное клиническое наблюдение влияния препарата на хронический болевой синдром в нижней части спины.

Цель исследования: изучить эффективность и переносимость Терафлекса Адванс при фасеточном синдроме в амбулаторных условиях у пожилых пациентов.

Материалы и методы исследования

Обследовано 40 пациентов (12 мужчин и 28 женщин), страдающих хронической болью в спине, в возрасте от 60 до 75 лет (пожилой возраст по классифи-

кации ВОЗ). Критерием отбора явилось наличие хронического болевого синдрома в нижней части спины в стадии обострения, причиной которого являлся артроз фасеточных суставов. Диагноз был подтвержден комплексным обследованием пациентов. Оценивался неврологический и нейроортопедический статус пациентов с выявлением клинических проявлений фасеточного синдрома. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале — ВАШ (Association for the Study of Pain, 1986). Результаты лечения оценивали по изменению симптоматики и по опроснику нарушения жизнедеятельности при боли в спине [19], до применения препарата и на 21-й день исследования. Оценивались обзорные рентгенограммы поясничного отдела позвоночника для исключения специфического поражения позвоночника. Для уточнения патологических изменений костных структур позвоночника и изучения структурных изменений в межпозвонковых дисках, спинном мозге проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ). С диагностической целью были выполнены блокады с 0,5% новокаином в область поражения дуготростчатого сустава (паравертебрально). Критериями исключения явились: наличие органических заболеваний нервной системы, психических заболеваний, наличие травм позвоночника в анамнезе, соматические заболевания в стадии декомпенсации. Дополнительные критерии исключения: секвестрированные грыжи и грыжи дисков более 8 мм; выраженная гипермобильность, спондилолистезы более 5 мм; наличие деструктивных изменений в телах позвонков. Больные были разделены на две группы: основную (n = 16) и контрольную (n = 14). Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, давности и выраженности хронического болевого синдрома (по шкале ВАШ). При рентгенологическом исследовании у всех пациентов в зоне поражения было выявлено снижение высоты межпозвонковых дисков, субхондральный склероз позвонков, сужение суставной щели, неконгруэнтность суставных поверхностей, формирование остеофитов. Всем пациентам была назначена общепринятая медикаментозная терапия, которая включала миорелаксанты, витамины группы В, ЛФК, массаж, рекомендован оптимальный двигательный режим. Пациентам основной группы был назначен Терафлекс Адванс по 2 капсулы 3 раза в сутки. Пациенты контрольной группы получали диклофенак в кишечнорастворимой оболочке по 50 мг 2 раза в сутки и ингибитор протонной помпы

омепразол 20 мг в сутки. Учитывая, что побочные эффекты, среди которых в первую очередь следует опасаться ulcerации слизистой ЖКТ, развиваются чаще у лиц старше 65 лет, суточная доза диклофенака не превышала 100 мг. Курс лечения в обеих группах составил 3 недели. Критерием эффективности лечения служило отсутствие боли или изменение ее интенсивности.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп был достигнут хороший анальгетический эффект: пациенты отметили уменьшение болей по ходу позвоночника, уменьшение утренней скованности и увеличение подвижности. Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ у пациентов 1-й группы уменьшилась с $4,3 \pm 0,9$ балла до $1,7 \pm 0,6$ балла, у пациентов 2-й группы — с $4,2 \pm 0,8$ балла до $1,8 \pm 0,8$ балла. У пациентов обеих групп наибольшая динамика по опроснику Освестри отмечалась по шкалам «интенсивность боли», «возможность ходить», «возможность сидеть», «самообслуживание» и «возможность осуществлять поездки», что связано со снижением болевого синдрома, в меньшей степени затрагивался «сон» и «возможность поднимания предметов». Достоверных различий анальгетического эффекта в группах не отмечено. В ходе исследования установлена хорошая переносимость препарата Терафлекс Адванс, у пациентов каких-либо побочных эффектов отмечено не было. У больных 2-й группы нежелательные явления наблюдались значительно чаще, при этом диклофенак был отменен у 5 пациентов: у 1 больного развилась тошнота, у 2 — боли в эпигастральной области, у 2 больных, страдающих гипертонической болезнью и получающих гипотензивные препараты, — повышение артериального давления, что потребовало отмены диклофенака.

Полученные результаты сопоставимы с проведенными исследованиями клинической эффективности хондропротекторов у пациентов при неспецифических болях в нижней части спины. Впервые ХС при вертеброгенной патологии использовал К. D. Christensen и соавт. в 1989 г. [20]. Многие авторы показали целесообразность применения хондропротекторов в комплексной терапии пациентов с неспецифической болью в спине [21, 22]. При длительном курсовом лечении ХС отмечено уменьшение фрагментации фиброзного кольца верхних межпозвонковых дисков поясничного

отдела [23], описан случай регенерации межпозвонкового диска у пациента, страдающего болью в спине, ассоциированной с дегенеративной болезнью диска [24], доказано не только симптом-модифицирующее, но и структурно-модифицирующее действие ХС при дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника. Изучена безопасность ХС у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, не было отмечено возникновения ангинозных болей, аритмий, выраженности хронической сердечной недостаточности и констатируется снижение артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, что позволило уменьшить среднесуточную дозу антигипертензивных препаратов [25]. Учитывая синергизм в действии ГА и ХС, ряд исследователей рекомендует назначать при дорсопатиях комбинацию этих препаратов [26, 27]. Оптимальный синергичный эффект достигается при использовании ГА и ХС в соотношении 5:4; именно в такой пропорции эти вещества содержатся в препарате Терафлекс. Согласно прогностической модели, максимальный эффект Терафлекса следует ожидать на начальных этапах дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника; клинически это означает применение препарата после первого рецидива неспецифической боли в спине, особенно при наличии симптомов спондилоартроза. В этом случае курсовое лечение обладает профилактическим эффектом в отношении хронизации боли. Имеются данные [28] об эффективности Терафлекса у пациентов молодого возраста с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника с острыми и хроническими болями разной интенсивности как в комплексе с НПВС, так и в виде монотерапии. Однако препарат может быть полезен и при развернутой картине спондилоартроза; в этом случае можно ожидать стабилизации состояния и замедления прогрессирования процесса [26].

Выводы

Таким образом, комбинация хондроитин сульфата, глюкозамина и ибупрофена (Терафлекс Адванс) эффективна при лечении фасеточного синдрома поясничного отдела позвоночника в стадии обострения у пожилых пациентов. Терафлекс Адванс оказывает достоверное симптом-модифицирующее действие (уменьшение боли, уменьшение скованности, улучшение двигательной активности). Терафлекс Адванс хорошо переносится

пациентами, что способствует улучшению приверженности пациентов к лечению и позволяет рекомендовать переход на прием Терафлекса для долгосрочного симптом-модифицирующего эффекта. ■

Литература

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur. J. Pain*. 2006. Vol. 10, № 4. P. 287–333.
2. Луцки А. А. Патогенез клинических проявлений спондилоартроза // *Международный неврологический журнал*. 2009. № 3 (25). С. 130–135.
3. Brummett C. M., Cohen S. P. Facet joint pain in Benzon: Raj's Practical Management of pain. 4 th ed. Mosby, 2008.
4. Cohen S., Raia S. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet joint) pain // *Anesthesiol*. 2007. Vol. 106. P. 591–614.
5. Туровская Е. Ф., Филатова Е. Г., Алексеева Л. И. Дисфункциональные механизмы хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом // *Лечение заболеваний нервной системы*. 2013. № 1. С. 21–28.
6. Bonnet C. S., Walsh D. A. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation // *Rheumatology (Oxford)*. 2005. Vol. 44, № 1. P. 7–16.
7. Hassanali S. H., Oyoo G. O. Osteoarthritis: a look at pathophysiology and approach to new treatments: a review // *East African Orthopaedic Journal*. 2011. Vol. 5. P. 51–57.
8. Helbig T., Lee C. K. The lumbar facet syndrome // *Spine*. 1988. Vol. 13. P. 61–64.
9. Wiesel S. W., Tzourmas N., Feffer H. L. et al. A study of computer-assisted tomography. The incidence of positive CATscans in an asymptomatic group of patient // *Spine*. 1984. Vol. 9. P. 549–551.
10. Dreyfuss P. H., Dreyer S. J. Lumbar zygapophysial (facet) joint injections // *Spine J*. 2003. Vol. 3. P. 505–595.
11. Hochberg M. C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18, Suppl. 1. P. S28–S31.
12. Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J.-E. et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate // *Arthritis Research & Therapy*. 2012. Vol. 14, № 2. P. R58.
13. Hochberg M. C., Mariel-Pelletier J., Monfort J. et al. Randomized, double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis // *Osteoarthritis and cartilage*. 2014. Vol. 22, Suppl. P. S7–S56.
14. Mariel-Pelletier J., Roubille C., Raynaud J.-P. et al. The long-term effects of SYSADOA treatment on knee osteoarthritis symptoms and progression of structural changes: participants from the osteoarthritis initiative progression cohort // *Osteoarthritis and cartilage*. 2013. Vol. 21. S249.
15. Fransen M., Agalotiis M., Nairn L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens // *Ann. Rheum. Dis*. Vol. 74, № 5. P. 851–858. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
16. Glucosamine for osteoarthritis. Systematic review // *Evidence-Based Healthcare & Public Health*. 2005. № 9. P. 322–331.
17. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // *Drug Saf*. 2012. Vol. 12. P. 1127–1146.
18. Tallarida R. J., Cowan A., Raffa R. B. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2003. Vol. 307, № 2. P. 699–704.
19. Fairbank J., Mbaot J. C., Davies J. B., O'Brien J. P. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire // *Physiotherapy*. 1980. Vol. 66, N 8. P. 271–274.
20. Christensen K. D., Bucci L. R. Comparison of nutritional supplement effects on functional assessments of lower back patients measured by an objective computer-assisted tester // *Second Symposium on Nutrition and Chiropractic*. Davenport: Palmer College of Chiropractic, 1989. P. 19–22.
21. Голушалева В. А. Структурно-модифицирующая терапия неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // *Consilium Medicum*. 2010. № 9. С. 62–67.
22. Шостак Н. А., Правдюк Н. Г., Швырева Н. М., Егорова В. А. Дорсопатии — подходы к диагностике и лечению // *Трудный пациент*. 2010. № 11. С. 22–25.
23. Чернышева Т. В., Багирова Г. Г. Двухлетний опыт применения хондролон при остеохондрозе позвоночника // *Казанский медицинский журнал*. 2009. № 3. С. 347–354.
24. Van Blitterswijk W. J., van de Nes J. C., Wuisman P. I. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: biochemical rationale and case report // *BMC Complement Altern Med*. 2003. Vol. 3. URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/3/2> (дата обращения: 11.03.2014).
25. Мазуров В. И., Беляева И. Б. Применение структума в комплексном лечении синдрома болей в нижней части спины // *Терапевтический архив*. 2004. № 8. С. 68–71.
26. Маневлов Л. С., Тюриков В. М. Поясничные боли (этиология, клиника, диагностика и лечение) // *Российский медицинский журнал*. 2009. № 20. С. 1290–1294.
27. Воробьева О. В. Роль суставного аппарата позвоночника в формировании хронического болевого синдрома. Вопросы терапии и профилактики // *Российский медицинский журнал*. 2010. № 16. С. 1008–1013.
28. Чичасова Н. В. Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации // *Лечащий Врач*. 2014. № 7. С. 44–50.

ТЕРАФЛЕКС®



Последовательная помощь суставам:
уменьшение боли, улучшение подвижности!¹

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

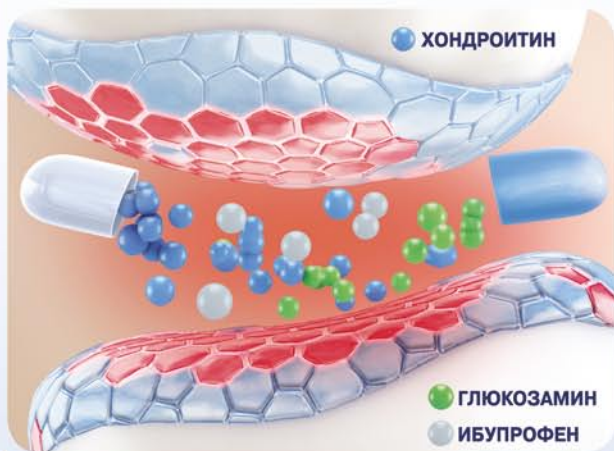
- уменьшение боли с первых дней применения¹
- одновременно обезболивающий и хондропротективный эффект²
- увеличение приверженности пациентов терапии¹



Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг
- ибупрофен – 200 мг

20 дней
2 капсулы 3 раза в сутки*



ТЕРАФЛЕКС®:

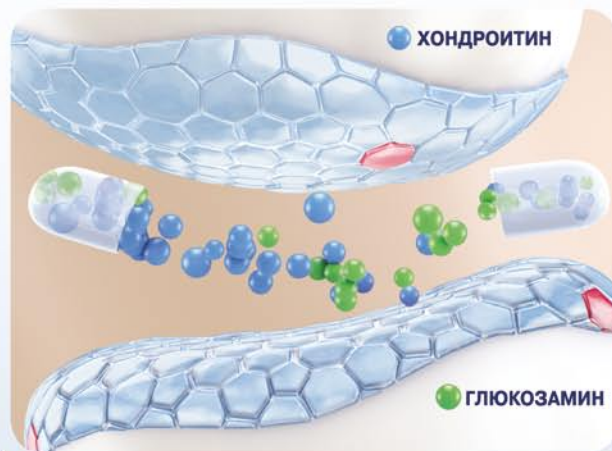
- комбинация эффективных доз глюкозамина и хондроитина³
- замедление прогрессирования остеоартроза³
- уменьшение приема НПВС⁴



Терафлекс® 1 капсула содержит:

- глюкозамина гидрохлорид – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг

90 дней
1 капсула 2-3 раза в сутки**



Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс® Адванс. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200мг, ибупрофен 100мг. Показания к применению: остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата, к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе. Эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, язвенный колит). Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух. Подтвержденная гиперкалиемия. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Тяжелая сердечная недостаточность, период после проведения аортокоронарного шунтирования. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет. Побочное действие: При применении препарата Терафлекс® Адванс возможны: тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции; эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Способ применения и дозы: Взрослым применять по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 недели. Дальнейшее применение препарата следует согласовывать с врачом. Подробная информация в полной инструкции по применению. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс®. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400мг. Показания к применению: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I-III стадии, остеохондроз. Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 15 лет первые три недели назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки, в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 месяцев. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится. Возможны нарушения функции со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции.

1, Зюнова Е.В., Глюкозамин и хондроитин сульфат в терапии остеоартроза. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия- № 2 (52) | 2013, 2. Инструкция по применению препарата Терафлекс Адванс, 3. Лыгина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С., Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника. РМЖ. Неврология и психиатрия, №10, 2014, 4. Инструкция по применению Препарата Терафлекс.

Грипп и респираторные инфекции – ринологические аспекты.

Взгляд оториноларинголога

О. А. Меркулов, кандидат медицинских наук, профессор

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

Резюме. Рассмотрены подходы к терапии острого ринита при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях. Рассмотрено применение сосудосуживающих, антимикробных, мукоактивных, увлажняющих и гигиенических препаратов.

Ключевые слова: острый инфекционный ринит, острые респираторные вирусные инфекции, терапия.

Abstract. The approaches to the therapy of acute rhinitis in influenza and acute respiratory viral infections were considered. The application of vasoconstrictive, antimicrobial, mucoactive, moisturizing and hygienic preparations was considered.

Keywords: acute infectious rhinitis, acute respiratory viral infections, therapy.

Инфекционный ринит является наиболее распространенным заболеванием, которое при кажущейся простоте может иметь тяжелые осложнения, требующие специализированного лечения. В повседневной жизни очень часто пациенты не обращают внимания на необходимость лечения, надеясь на то, что «само пройдет». Этому способствует устоявшееся мнение, что нелеченный ринит длится целых семь дней, в то время как леченный только неделю. Другая часть наших пациентов, наоборот, начинает бессистемное лечение массой препаратов, которые часто дублируют или исключают одновременное применение. Эта статья является попыткой внести ясность в обоснованное применение имеющихся в арсенале врача средств, применяемых в лечении острых инфекционных ринитов.

Инфекционный ринит — воспаленная слизистая оболочка полости носа, вызванное вирулентными микроорганизмами и проявляющееся затруднением носового дыхания, выделением из полости носа, чиханием и снижением обоняния, лихорадкой, головной болью и заложенностью в ушах.

Международная этиопатогенетическая классификация ринитов определяет острый инфекционный ринит как вирусный и бактериальный.

Наиболее подвержены острому инфекционному риниту дети, которые переносят ринит от 2 до 6 раз в год. Во взрослой популяции вспышки заболеваемости ринитом относят к осенне-весеннему периоду и эпидемическому периоду по гриппу. К возбудителям острого вирусного ринита может быть отнесено более 200 серотипов вирусов, к которым относятся вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, энтеровирусы, респираторно-синтициальный вирус и др. [2]. Исследования последних лет показывают рост значения риновирусов в развитии острых ринитов — до 80% в период осенних эпидемий [3].

Существует современное представление о связи между переохлаждением организма и острым насморком, то есть сезонность острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), — теория «айсберга». Сутью этой теории является представление о том, что в популяции, где циркулируют респираторные вирусы, имеется определенное количество инфицированных лиц, однако не у всех из них имеется проявление респираторного заболевания, что обусловлено динамическим взаимодействием между



Рис. 1. Поверхность мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа на 3-й день от начала ОРВИ

вирусом и иммунной системой человека. Доказано, что отношение между инфицированными лицами и заболевшими составляет 3:1, и именно это и составляет «подводную» часть этого «айсберга» [4].

Переходу «субклинической» группы в группу с клиническими проявлениями способствует переохлаждение. Функция респираторного эпителия

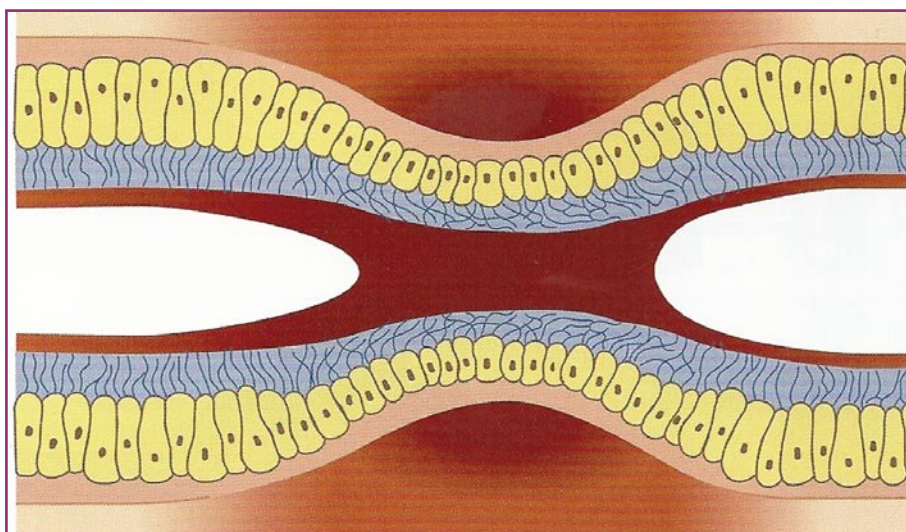


Рис. 2. Феномен остановки транспорта в соприкасающихся поверхностях слизистой оболочки

зависит от метаболической активности, которая угнетается при понижении температуры. В условиях ишемии снижаются все звенья иммунного ответа.

При инфицировании риновирусами основная часть мерцательного эпителия остается относительно интактной, в результате ринит протекает доста-

точно легко и редко сопровождается осложнениями. В то же время вирусы гриппа и аденовирусы вызывают обширное поражение и десквамацию эпителия.

В условиях, когда реснички мерцательного эпителия поражены вирусом, находящиеся в полости носа бактерии получают возможность проникнове-

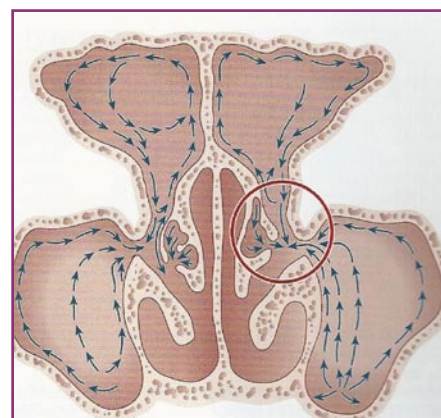


Рис. 3. Направленное движение эпителия — мукоцилиарный транспорт

ния в собственный слой слизистой оболочки. Это приводит к активации механизмов бактериальной защиты, которые представлены фагоцитирующими клетками, системой комплемента и антителами [1].

Для острого ринита характерно острое начало заболевания у пациента после контакта с больным ОРВИ или гриппа. В типичных случаях отмечается этапность развития заболевания, включающая три стадии.

ОДИН НОМЕР бесплатно

App Store

Google play

Первая стадия (рефлекторная, или продромальная) развивается быстро и длится несколько часов. На первом этапе характеризуется спазмом, а затем паралистическим расширением сосудов слизистой оболочки полости носа. Отмечается сухость, жжение полости носа, затруднение носового дыхания, чихание.

Вторая стадия (катаральная, или серозная) длится 2–3 дня и является результатом репликации вируса в слизистой оболочке полости носа. Для этой стадии характерны заложенность носа, обильное прозрачное слизистое отделяемое из полости носа, заложенность ушей, мокнутие кожных покровов верхней губы у преддверия носа (особенно у детей).

Третья стадия (бактериальная) соответствует бактериальному воспалению. Общее состояние улучшается, постепенно восстанавливается носовое дыхание. Отделяемое из полости носа носит слизисто-гнойный характер с тенденцией к сгущению.

Лечение острого инфекционного ринита основано на тех клинических проявлениях, которые обусловлены стадиями развития патологического процесса. Цели, которые могут преследоваться, при назначении лечения зависят от конкретных клинических проявлений:

- купирование воспалительного процесса;
- элиминация микробных возбудителей заболевания;
- восстановление носового дыхания, уменьшение секреции;
- стимуляция репаративных и трофических процессов в слизистой оболочке;
- нормализация функции мукоцилиарного транспорта и местного иммунитета слизистой оболочки полости носа.

Для достижения этих целей применяются следующие препараты: сосудосуживающие, антимикробные, мукоактивные, увлажняющие и гигиенические препараты, лекарственные препараты с комплексным действием.

Сосудосуживающие препараты (деконгестанты) действуют на регуляцию сосудистого тонуса, кровеносных сосудов слизистой оболочки полости носа. Эти препараты являются адреномиметиками и действуют преимущественно на постсинаптические α -адренорецепторы, приводя к сокращению кавернозных тел носовых

раковин и увеличению воздушного носового потока. Существует мнение, что α_2 -адреномиметики помимо своего основного вазоконстрикторного эффекта обладают еще и собственным противовоспалительным и антиоксидантным действием. Вазоконстрикторы эффективно улучшают носовое дыхание у всех категорий больных, способствуя размыканию слизистых мостиков в ключевых местах внутриносовых анатомических структур, тем самым восстанавливая мукоцилиарный транспорт (рис. 2, 3).

Клинический опыт показывает, что кратковременный курс лечения топическим деконгестантом, таким как Лазолван® Рино, не приводит к сколь-либо значительным функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке полости носа, демонстрируя благоприятный профиль переносимости [5]. Лазолван® Рино обладает тройным действием: освобождает от заложенности носа, благодаря уникальной оригинальной молекуле трамазолин, которая начинает действовать в течение первых 5 минут (быстрый эффект) после впрыскивания, и эффект сохраняется до 10 часов (продолжительный эффект) [6]. Хорошо сбалансированная смесь ментола, камфоры и эвкалиптола в составе препарата Лазолван® Рино не вызывает раздражения слизистой носа и придает ощущение свежести и легкости дыхания. При этом эвкалиптол, ментол и камфора являются отдельными компонентами эфирных масел. Они обладают похожим набором терапевтических/физиологических/биологических эффектов с эфирными маслами, из которых они выделены, но с минимальным риском развития аллергических реакций. Лазолван® Рино увлажняет, благодаря наличию в составе глицерола, который обладает высокими гигроскопичными и смазывающими свойствами. Лазолван® Рино удобен в использовании, современное дозирующее устройство позволяет равномерно в одинаковой дозе распределять активное вещество на большую площадь слизистой оболочки полости носа, 1 мл раствора содержит трамазолина гидрохлорида 1,18 мг, одно впрыскивание содержит малую дозу (82 мкг активного вещества) [6], что позволяет минимизировать лекарственную нагрузку на слизистую носа. При этом активное вещество не стекает в глотку и не вытекает из носа.

Антимикробные препараты

Неосложненные формы ринитов не требуют назначения антибиотиков. Несмотря на микробную этиологию антибактериальная терапия в целом играет незначительную роль в лечении инфекционного ринита. В случаях появления слизисто-гнойного отделяемого необходимо помнить о возможности развития у больного острого синусита.

В лечении инфекционного ринита используется небольшая группа топических антимикробных препаратов. К ним можно отнести фузафунгин (Биопарокс) — ингаляционный антибиотик, мупироцин (Бактробан) — мазь для носа, фрамицетин (Изофра) — антибиотик в виде назального спрея, однако эффективность этих препаратов хоть и исследовалась, но пока не имеет серьезного обоснования на современном доказательном уровне.

Ирригационная терапия включает в себя целую группу методов промывания полости носа и ее орошения различными солевыми и буферными растворами, что способствует восстановлению функции слизистой оболочки. К ним относятся орошение, назальный душ, ретроназальный душ, метод перемещения по Proetz.

Таким образом, мы видим, что основное усилие в процессе лечения больных с инфекционным вирусным ринитом мы направляем на восстановление функции слизистой оболочки полости носа. Именно так и решает оториноларинголог проблему острого ринита при гриппе и ОРВИ. ■

Литература

1. Лопатин А. С., Овчинников А. Ю., Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // Consilium medicum. 2003; 5 (4): 219–222.
2. Johnston S., Holgate S. Epidemiology of viral respiratory infection / S. Myint, D. Taylor-Robinson (Eds.) Viral infection human respiratory tract. London: Chapman & Hall, 1996. 1–38.
3. Van Kempen M., Bachert K. An Update on the Pathophysiology of Rhinovirus Upper Respiratory Tract Infection // Rhinology. 1999; 37: 97–103.
4. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infection // Acta Otolaryngol. 2002; 122: 183–191.
5. Krueger F. J. Extension of indications for a nasal decongestant from the viewpoint of an ENT-doctor // Aerztl Prax. 1963; 15, 783–784.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата Лазолван® Рино.

Лазолван® Рино



Тройное действие против насморка!



* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лазолван® Рино.

** За исключением первого триместра беременности и только после консультации врача.
Для получения полной информации см. Инструкцию по медицинскому применению препарата. Производитель: Институт де Ангели С.Р.Л., Локалита Прулли 103/С — 50066 Реггелло (Флоренция), Италия.
Регистрационный номер П №015956/01



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3.
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс.: +7 (495) 544 56 20

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

RU/RHINO-161001

Миофасциальный болевой синдром

Л. Б. Новикова¹, доктор медицинских наук, профессор
А. П. Акопян

ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, Уфа

Резюме. Проведен анализ особенностей болевого синдрома у больных с дорсалгиями. Особенности хронического миофасциального болевого синдрома необходимо учитывать в алгоритме лечения. Применение нестероидных противовоспалительных средств у больных с острой болью или обострением хронической боли в спине продемонстрировало высокую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: хроническая боль, миофасциальный болевой синдром, тревога, депрессия, лечение.

Abstract. Features of pain syndrome were analysed in patients with dorsalgias. Features of chronic myofascial pain syndrome must be considered in the algorithm of treatment. Application of non-steroidal anti-inflammatory preparations in patients with acute pain or exacerbations of chronic back pain demonstrated high efficiency and safety.

Keywords: chronic pain, myofascial pain syndrome, anxiety, depression, treatment.

В индустриально развитых странах 84% населения страдает болевыми расстройствами. Самые большие экономические потери связаны с хронической болью, которая отмечается до 38,4% в разных странах и до 60% у обратившихся за медицинской помощью в России [1, 2]. При хронической боли тканевые и структурные изменения являются пусковым фактором, на основе которого в дальнейшем под влиянием центральных алгических систем, социально-психологических условий, бытовой и профессиональной экологии формируется отличное от острой боли патологическое состояние — хроническая боль. В структуре хронической боли дорсалгии — боли в спине — занимают по распространенности второе место после суставных болей. В последнее время претерпели значительные изменения представления об этиологии и механизмах дорсалгий. Было замечено, что дегенеративные изменения позвоночных дисков обнаруживаются у пациентов с болями реже, чем у людей без болевых синдромов, а размеры протрузии диска и сте-

пень компрессии корешка не всегда коррелируют с выраженностью боли [3]. Признано, что ведущей причиной боли в спине, в том числе хронической, являются неспецифические скелетно-мышечные расстройства, которые клинически проявляются миофасциальным болевым синдромом (МФБС). В основе МФБС лежит сложный патогенетический механизм взаимодействия периферических и центральных звеньев мышечной регуляции, этиология которого нередко остается неуточненной [4, 5]. Дисфункция мышечной ткани чаще всего формируется в условиях избыточного сокращения или перерастяжения мышц, их гиперактивности при форсированном движении, травмах, статическом напряжении при антифизиологических позах, стереотипных нагрузках, рефлекторном мышечном напряжении при заболевании внутренних органов. Кроме того, имеет значение рефлекторная активность мышцы, ее тонус и остаточное мышечное напряжение в покое в связи с мышечной реакцией на дистресс. Под влиянием этих факторов, роль которых возрастает при наличии сопутствующих обменных, эмоциональных и поведенческих расстройств, в толще мышц образуются болезненные узелки — триггерные точки (ТТ), патогномичные для

МФБС [5, 6]. Миофасциальная дисфункция сопутствует таким патологическим состояниям, как фасеточный синдром, дискогенные радикулопатии, остеопороз, тревожно-депрессивные расстройства, психогенные боли, однако часто причинный фактор МФБС установить не удается, что затрудняет диагностику.

В целом МФБС характеризуется хроническим течением, персистирующим болевым синдромом, имеет коморбидность с эмоционально-вегетативными и психосоматическими расстройствами, нарушениями сна, головными болями [7–9].

Таким образом, на современном этапе сложилась полиэтиологическая многомерная концепция хронической боли в спине, которая определяется совокупностью биомеханических, психогенных и социальных патогенетических факторов, а МФБС занимает в ее структуре ведущее место.

Целью работы явился анализ особенностей болевого синдрома у больных с дорсалгиями.

Материалы и методы исследования

Наблюдалось 43 пациента от 24 до 58 лет, средний возраст 41,9 ± 1,2 года, из них 34 женщины, 9 муж-

¹ Контактная информация:
novikova@inbox.ru

Таблица 1

Показатели тревоги и депрессии по данным шкалы HADS

	Тревога		Депрессия	
	I группа	II группа	I группа	II группа
М ср.	11,9 ± 0,5	5,95 ± 0,6	8,5 ± 0,4	6,37 ± 0,4
p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей Мак-Гиловского болевого опросника

Число дескрипторов		Ранговый индекс	
I группа (n = 17)	II группа (n = 15)	I группа (n = 17)	II группа (n = 15)
11,8 ± 0,76	9,8 ± 0,98	25,6 ± 2,16	19,8 ± 2,06
p > 0,05		p > 0,05	

чин с подострыми и хроническими болями в спине. Критериями исключения были острые и специфические боли в спине. Всем больным проводилось клинико-неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или компьютерная томография (КТ) позвоночника, скрининговое исследование уровня тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Проведено анкетирование с использованием Краткого болевого опросника (КБО) по выборным критериям: интенсивность боли в баллах (максимальная и средняя характеристики), ее влияние на ограничение общей активности, профессиональной деятельности, уровень настроения. Более высокие значения баллов свидетельствовали о более выраженном нарушении этих жизненных аспектов. Для оценки интенсивности и характера боли у 32 (74,4%) пациентов использовался Мак-Гилловский болевой опросник, где учитывалось количество подчеркнутых слов (индекс числа выделенных дескрипторов), сумма порядковых номеров этих слов (ранговый индекс боли) и оценочная шкала боли. Вычислялись средние значения показателей. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев Фишера и Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На основании данных шкалы HADS были выделены две группы пациентов: I группа — 24 (55,8%) пациента с клинически выраженной тревогой и субклинической депрессией и II группа — 19 (44,2%) пациентов с субклиническими и нормальными значениями тревоги и отсутствием депрессии (табл. 1). Сравнительные показатели тревоги

и депрессии пациентов I группы были достоверно выше (p < 0,001).

Болевой синдром у 22 (91,7%) пациентов I группы преобладал в верхних отделах спины, а характер их профессиональной деятельности был связан с монотонными статическими нагрузками на мышцы верхней части спины либо с патологическими позными факторами и стереотипными движениями в сочетании с эмоциональным дистрессом. Подавляющее большинство пациентов I группы страдали хронической болью, и лишь 3 (1,2%) из них имели подострый болевой синдром. Развитие боли чаще связывалось с переохлаждениями, эмоциональным и умственным напряжением, реже физическими нагрузками. У 9 (37,5%) пациентов в анамнезе прослеживались психогении в быту и/или на службе, а эмоциональный фактор в дебюте заболевания имелся у большинства из них. В клинической картине заболевания отмечалось несоответствие выраженности болевого синдрома данным неврологического осмотра и нейровизуализации. При нейровизуализации (МРТ, КТ) у 19 (79,1%) определялись минимальные протрузии дисков на уровне шейного и/или грудного, поясничного отделов позвоночника без воздействия на нервные структуры, у остальных 5 (20,8%) описывались признаки остеохондроза.

Дискомфорт в шейном отделе позвоночника нередко сочетался с односторонними головными болями, прозопалгией, трактованными как мигрень, тройничная невралгия, однако характер болевого синдрома, наличие активных ТТ в трапецевидной, ременной, грудино-ключично-сосцевидной, височных, нижней косой мышце головы, жевательной мышце на стороне,

соответствующей локализации болевого синдрома, соответствовал критериям цервикогенной головной боли [10]. У больных с «неспецифической жалобой» на боли в шее подвижность в шейном отделе позвоночника была ограничена минимально. Механическая стимуляция триггерных точек приводила к появлению характерного паттерна боли. У 7 (29,1%) пациенток шейная миофасциальная дисфункция сопровождалась ирритацией сосудов вертебробазилярного бассейна с кохлеовестибулярными, зрительными (простые фотопсии) и легкими координаторными расстройствами [11].

У 17 (70,8%) больных I группы определялись дизрафии, нестабильность и/или гипермобильность шейных позвоночно-двигательных сегментов, патология СII позвонка, аномалии краниовертебральной зоны — у 4 (16,6%) пациентов в виде базиллярной импресии (БИ), аномалии Киммерле, синдрома Клиппеля—Фейля (рис.). Наличие дизрафических стигм или малых ортопедических аномалий в виде сколиоза, кифосколиоза, асимметрии плечевого и тазового пояса в сочетании с аномалиями краниовертебральной зоны приводит к структурно-функциональным несоответствиям в заинтересованных сегментах и, как следствие, развитию мышечного перенапряжения с болевым синдромом [12].

У 4 (16,6%) пациентов болевой синдром соответствовал критериям фибромиалгии [13]. Боли обострялись к концу рабочего дня, при максимальной выраженности ночью и минимальной или умеренной в период занятости и активности. Напряжение, боль в плечелопаточном отделе сочетались с болями в локтевых, лучезапястных

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей Краткого болевого опросника

Максимальная интенсивность боли		Средняя интенсивность боли		Ограничение профессиональной деятельности		Ограничение активности		Настроение	
I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
8,04 ± 0,25	7,68 ± 0,27	5,5 ± 0,19	5,63 ± 0,17	3,6 ± 0,27	4,68 ± 0,1	4,17 ± 0,21	6,3 ± 0,2	5,67 ± 0,2	4,68 ± 0,25
p > 0,05		p > 0,05		p < 0,01		p < 0,001		p < 0,01	

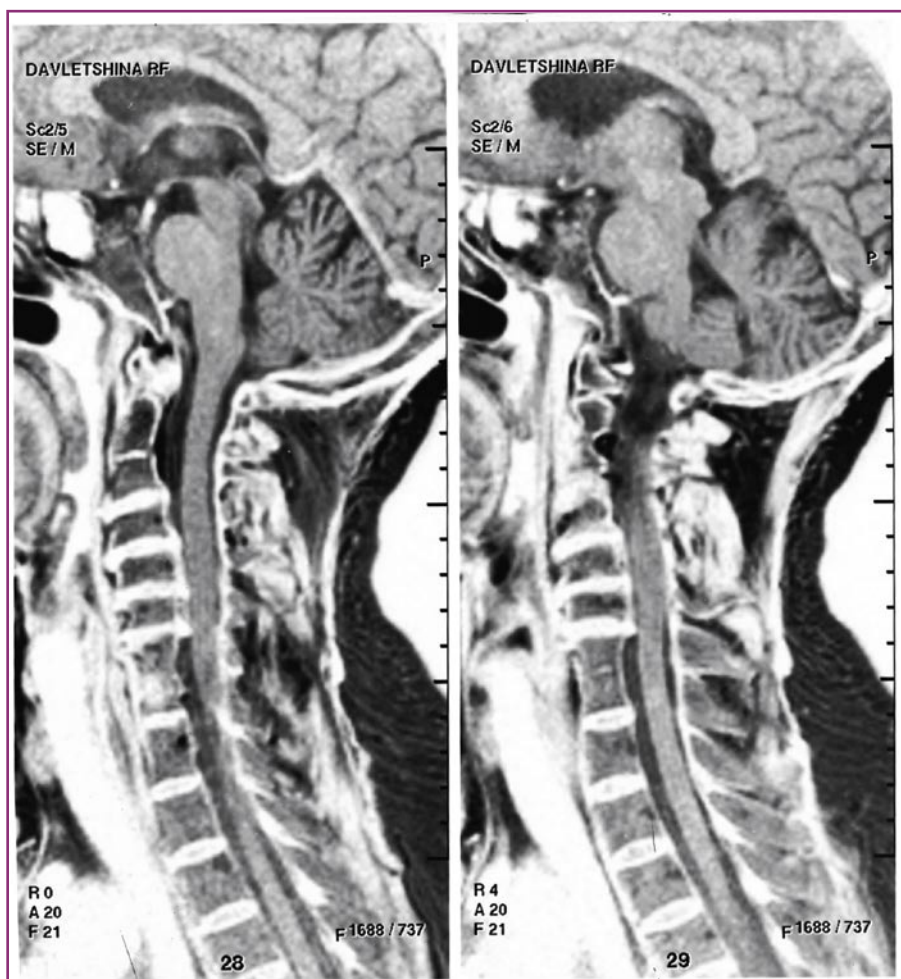


Рис. МРТ шейного отдела позвоночника. Больная Д., 36 лет. Аномалия Клиппеля–Фейля (синоз CII–CIII и CVII–DI)

ных суставах с латерализацией суставной боли на стороне более выраженных миофасциальных расстройств. Все пациентки с фибромиалгией имели клинически значимый уровень депрессии и тревоги по шкале HADS, нарушение сна, чаще с затруднением засыпания.

В структуре сопутствующих вегетативных расстройств у 15 (62,5%) пациентов I группы преобладали признаки симпатикотонии с тенденцией к повышенному давлению, тахикардии, наблюдались панические атаки и/или функциональные психосоматические нарушения в виде гипервенти-

ляционного синдрома, синдрома раздраженного кишечника. Эти висцеро-вегетативные расстройства сочетались с астенической симптоматикой в виде раздражительности, утомляемости, сниженной продуктивности в работе, повышенной чувствительности к внешним факторам (запахи, яркий свет, шум, душная обстановка), метеозависимостью, нарушениями сна, дискомфортом в замкнутых пространствах и темноте. Характерологической особенностью 8 (33%) пациентов I группы являлись склонность «определять собственную ценность исключительно в терминах достижений и продук-

тивности» [14], страх перед неуспехом, концентрация на безошибочном выполнении своей работы и ожидание позитивных оценок и одобрений, завышенная требовательность к себе и окружающим. Эти отчетливые черты перфекционизма в его невротической форме сочетались с повышенной тревожностью. Нередко прослеживался конфликт между стремлением к высокой социальной значимости, личному успеху и реальными возможностями реализации этих тенденций, что способствовало формированию тревожно-депрессивных и астенических расстройств, хронизации болевого синдрома.

У многих пациентов I группы наблюдалась высокая приверженность к приему анальгетиков, иногда до 2–3 таблеток на разовый прием. Нередко обезболивающие препараты запасались впрок, закупались в избыточном количестве «на всякий случай», «чтобы чувствовать себя защищенной». Зачастую боль трактовалась как показатель опасного заболевания, формировалось тревожное ожидание обострения боли, поведение избегания двигательной активности из-за убеждения ее вреда [15, 16].

У пациентов II группы преобладали боли в поясничном отделе позвоночника в сочетании у 7 (37%) из них с болями шейно-грудной локализации. Миофасциальная дисфункция в нижней части спины сочеталась с радикулопатией L4–L5, L5–S1 у 5 (26,3%) пациентов. У 1 (5,2%) больного болевой миотонический синдром был связан со стенозом позвоночного канала. У 8 (42,1%) пациентов с односторонней болью в пояснице и ноге определялся функциональный сколиоз, связанный с ипсилатеральным напряжением мышц спины, наличием ТТ в длиннейшей, подвздошно-реберной мышцах и мышцах ягодичной области, механическая стимуляция которых воспроизводила боль и парестезии в ноге при отсутствии признаков компрессии корешка на МРТ.



- 45 000 000 упаковок в России¹
- 75% врачей в России выбирают Мовалис²
- Более 300 000 пациентов в год в России¹
- 230 клинических исследований в мире¹
- Более 30 000 пациентов в исследованиях³



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам **Лекарственная форма:** таблетки (П N012978/01); суспензия для приема внутрь (П N014482/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** Нестероидный противовоспалительный препарат — НПВП. **Показания к применению:** Остеoarтрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов); в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (суспензия для приема внутрь); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы; такие как артропатии; дорсопатии (например; ишиас; боль внизу спины; плечевой периадрит и другие); сопровождающиеся болью. **Противопоказания:** Гиперчувствительность; сочетание БА; рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; ангионевротического отека или крапивницы; вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения

желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная; печеночная и сердечная (р-р для в/м введения; таблетки) недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения введения); гиперкалемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость фруктозы (суспензия для приема внутрь); галактозы (таблетки); не рекомендуется детям до 12 лет (при показаниях отличных от ЮРА); возраст до 18 лет (р-р для в/м введения); сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). **С осторожностью:** Заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянтами; пероральные ГК; антиагреганты; селективные

ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза — 15 мг. **Побочное действие:** Анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания;

включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный меулярный некроз; нефротический синдром. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Характеристика болевого синдрома у пациентов обеих групп представлена в табл. 2 и 3.

Из приведенных данных видно, что степень выраженности болевого синдрома по максимальным и средним показателям в обеих группах была примерно одинаковой и статистически не различалась ($p > 0,05$), но при этом прослеживались достоверные различия показателей степени активности и профессиональной деятельности, которые сохранялись на достаточно высоком уровне у больных I группы ($p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно). Уровень настроения как фактор эмоционального состояния у больных I группы был достоверно ниже ($p < 0,01$).

Лечение и реабилитационные мероприятия строились с учетом особенностей и характеристик болевого синдрома, эмоционального статуса пациентов, основывались на рекомендациях сохранения повседневной активности, выработки позитивных установок на преодоление болей, коррекции болевого поведения [17]. Сочетание хронической боли с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами обуславливало назначение антидепрессантов, среди которых предпочтение отдавалось препаратам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. При обострении хронического болевого синдрома эти средства сочетались с коротким курсом миорелаксантов и нестероидных противовоспалительных средств. Препаратом выбора явился мелоксикам (Мовалис) с учетом его способности купировать болевой синдром. Проводилась «ступенчатая терапия» инъекций Мовалиса по 15 мг 1,5 мл в/м № 3–5 с учетом более быстрого достижения максимальной плазменной концентрации препарата в инъекционной форме и продолжением терапии в виде ежедневного десятидневного приема таблеток Мовалис по 15 мг в сутки однократно. Выраженный противоболевой эффект наблюдался к 5-му дню лечения. Практически у всех больных отмечалась хорошая переносимость препарата, о чем свидетельствовали отсутствие аллергических реакций и отклонений от нормы биохимических показателей крови (креатинин, АЛТ, АСТ, КФК).

Физиотерапия и рефлексотерапия по традиционной методике не давали ожидаемого результата, особенно у пациентов с фибромиалгией. Дезактивация значимых ТТ раство-

ром 2% лидокаина приносила заметное, но не стойкое улучшение, однако сочетание процедуры с умеренными физическими нагрузками, мягким релаксирующим массажем и акупрессурой приводило к заметному регрессу болевого синдрома и улучшению состояния больных. Хорошо зарекомендовали себя также мягкие мануальные и остеопатические техники: постизометрическая релаксация, миофасциальный релиз, клиническая нейродинамика. Напротив, интенсивный массаж, активные, форсированные упражнения чаще всего обостряли боли, что снижало комплаентность к лечению. При сочетании МФБС с корешковыми болями были эффективны паравертебральные блокады с раствором анестетика и дексаметазона 4–8 мг в сочетании с акупунктурой ТТ сухой иглой или растворами Траумелья 2,2 мл, Дискус композитум 2,2 мл в заинтересованных мышцах. Наряду с медикаментозным лечением больным рекомендовались методы активной регуляции мышечного тонуса, к которым, в частности, относится метод релаксации Джекобсона, доступный для самостоятельного освоения. Пациенты привлекались к занятиям восточными оздоровительными техниками, улучшающими функцию опорно-двигательного аппарата. При признаках болевого поведения, которые включают в себя фиксацию на субъективных ощущениях, тревожное ожидание, страх усиления боли и, как следствие, ограничение движений и активности, пациентам проводилась рациональная психотерапия, призванная создать правильное представление о природе болевых ощущений. Психотерапевтическое лечение приводит к регрессу социально-поведенческих расстройств, обусловленных хронической болью, снижению лекарственной зависимости [18].

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о частом сочетании хронического МФБС с тревожно-депрессивными расстройствами, которые достоверно преобладали у больных с болями шейной, шейно-грудной локализации и фибромиалгией при минимальных неврологических симптомах и отсутствии признаков компрессии невралгических и корешковых структур на МРТ и КТ. Результаты исследования особенностей хронического МФБС необходимо учитывать

в алгоритме лечения данной категории больных. Применение НПВС Мовалис у больных с острой болью или обострением хронической боли в спине продемонстрировало его высокую эффективность и безопасность. ■

Литература

1. Алексеев В. В., Баринев А. Н., Кукушкин М. Л., Подчуфарова Е. В., Строков И. А., Яхно Н. Н. Боль: руководство для врачей и студентов / Под ред. Н. Н. Яхно. М.: Мед-Пресс, 2009. 302 с.
2. Kinkade S. Evaluation and treatment of acute low back pain // Am Fam Physician. 2007; 75: 1181–1188.
3. Jensen M. C. et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain // N Engl J Med. 1994; 331: 69–73.
4. Воробьева О. В. Цервикальная радикулопатия: диагностика и терапия // Журнал неврологии и психиатрии. 2012; 2: 2–7.
5. Иваничев Г. А. Миофасциальная боль. Казань, 2007. 392 с.
6. Тревелл Дж. Г., Симонс Д. Г. Миофасциальные боли. М.: Медицина, 1989. В 2 т. 608 с.
7. Вознесенская Т. Г. Хроническая боль и депрессия // Трудный пациент. 2004; 2: 40–42.
8. Данилов А. Б. Психопатология и хроническая боль // Consilium medicum. Неврология. 2008; 2: 50–55.
9. Meana M. The meeting of pain and depression: comorbidity in women // Can J Psychiatry. 1998; 43: 9: 893–899.
10. Sjaastad O., Frederiksen T. A., Pfaffengrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria // Headache. 1990; 30: 725–726.
11. Тянь В. Н., Гойденко В. С. Влияние вертеброгенных факторов на характер цереброваскулярных нарушений в вертебробазилярной системе // Мануальная терапия. 2013; 3: 51: 36–45.
12. Левит К., Захсе П., Янда В. Мануальная медицина. М.: Медицина; 1993. 510 с.
13. Табеева Г. Р., Азимова Ю. Э. Фибромиалгия: современное понимание патогенеза и новые подходы к лечению // Боль. 2007; 4: 9–14.
14. Burns D. D. The perfectionist's script for self-defeat // Psychology today. 1980; 11: 34–52.
15. Голубев В. Л., Данилов А. Б. Психологические установки пациента и переживание боли // Русский медицинский журнал. Спец. выпуск Болевой синдром. 2010; 2–6.
16. Turner J. A., Mancil L., Aaron L. A. Pain-related catastrophizing: a daily process study // Pain. 2004; 110: 103–111.
17. Waddell G. A new model for the treatment of low-back pain // Spine. 1987; 12: 632–644.
18. Мелкумова К. А. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010; 1: 9–13.

Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом

Е. А. Маевская¹

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

Ю. А. Кучерявый, кандидат медицинских наук

С. В. Черемушкин, кандидат медицинских наук

Д. Н. Андреев

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

Резюме. Оценена динамика показателей липидного профиля у пациентов с коморбидной патологией — функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом, получающих длительную терапию лактулозой или пищевыми волокнами. Доказана достоверная тенденция к нормализации липидного профиля на фоне терапии.

Ключевые слова: липидный профиль, холестерин, хронический запор, лактулоза, псиллиум, неалкогольный стеатогепатит.

Abstract. Progression of lipid profile indices in patients with comorbide pathology — functional constipation and non-alcoholic steatohepatitis, who receive continuous lactulose or dietary fiber therapy, was evaluated. Against the background of the therapy, authentic tendency to normalization of the lipid profile was proved.

Keywords: lipid profile, cholesterol, chronic constipation, lactulose, psyllium, non-alcoholic steatohepatitis.

Структуру неалкогольной жировой болезни печени формируют две патологические формы — стеатоз печени (т. н. жировой гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Среди метаболических факторов риска НАСГ, помимо ожирения и сахарного диабета 2-го типа, традиционно выделяют дислипидемию [3–5].

Применение гиполипидемической терапии статинами в данной когорте пациентов, изначально не получавших диетическую коррекцию как часть модификации образа жизни, оправдано лишь в случае высокого уровня гиперхолестеринемии и индивидуального неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска, что обусловлено отчасти потенциальным негативным влиянием данных препаратов на паренхиму печени [6, 7].

В настоящее время имеются сведения, что рост заболеваемости неалкогольным стеатогепатитом и функциональным запором носит параллельный характер, ввиду ассоциативности метаболической и функциональной патологии желудочно-кишечного трак-

та [8–10]. В литературе описан положительный эффект пребиотиков (лактозула и псиллиум), используемых для коррекции функционального запора, и на липидный профиль. Так, на экспериментальных моделях было показано, что дополнительное введение в рацион пребиотиков проявляется в снижении уровня триглицеридов (ТГ) крови и количества депонированного печеную холестерина [11, 12]. Для псиллиума гиполипидемический эффект при метаболических нарушениях показан и в клинических исследованиях у человека [13, 14]. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях влияния псиллиума на липидный профиль подростков,

¹ Контактная информация:
evgenia.maevskaja@yandex.ru

Таблица 1

Критерии включения/невключения в исследование

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты от 18 до 65 лет с лабораторными признаками НАСГ: цитолиз не более 4 норм (АЛТ, АСТ) и допустимым повышением ГГТП, ЩФ не более 2 норм
2. ИМТ $\geq 25,1$ кг/м² и наличие клинических признаков абдоминально-висцерального ожирения (окружность талии у женщин > 88 см, у мужчин > 102 см)
3. Эхографические признаки, не противоречащие диагнозу НАСГ (по данным УЗИ печени)

Дополнительный критерий включения в основную группу:

Соответствие диагнозу «функциональный запор» (Римские критерии III, 2006 г.)

Общие критерии неключения в исследование

1. Употребление алкоголя в гепатотоксических дозах (для мужчин более 40 мл чистого этанола в день, для женщин более 20 мл чистого этанола в день) в настоящее время или в течение 3 ближайших месяцев. Факт злоупотребления алкоголем устанавливается с помощью опросника AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) по сумме баллов: при результате более 8 баллов пациент исключался из исследования
2. Органическая патология кишечника (колиты любой этиологии, хроническая анальная трещина и др.)
- 2.1. Органическая патология пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (эрозии, язвенные поражения)
3. Наличие признаков патологии печени, отличной от НАСГ (вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, цирроз печени, аутоиммунные поражения печени, болезни накопления, наследственная гипербилирубинемия)
4. Значимое снижение массы тела в течение ближайших 3 месяцев до включения в исследование ($\geq 10\%$ от исходной) или голодание
5. Уровень общего холестерина (ХС) $> 6,5$ ммоль/л, и/или ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $> 1,2$ ммоль/л для женщин и ХС ЛПВП $> 1,0$ ммоль/л для мужчин, и/или ХС ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л, и/или $2,3$ ммоль/л $< TG < 1,7$ ммоль/л
6. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), наличие более двух факторов риска ИБС, ранний период после инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии
7. Верифицированный ранее СД 1-го и 2-го типов, или превышение показателей глюкозы плазмы крови $> 7,0$ ммоль/л натощак в плазме крови 3 раза в разные дни в течение 2 недель скрининга, и/или значения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в пределах менее 7,8 и более 11,1 ммоль/л, и/или значение гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5\%$, и/или патологические отклонения HOMA-IR индекса $< 2,7$)
8. Гипербилирубинемия (значение общего билирубина > 21 ммоль/л)
9. Артериальное давление $\leq 130/85$ мм рт. ст.
10. Любые хирургические вмешательства на желчном пузыре, мелких протоках, поджелудочной железе, тонкой и толстой кишке в анамнезе
11. Гипофункция щитовидной железы на момент обследования
12. Тяжелая соматическая патология, которая может повлиять на результаты лечения и затруднить интерпретацию результатов (иммунодефицит, онкологические заболевания различной локализации, тяжелая сердечная или почечная недостаточность, распространенный атеросклероз сосудов)
13. Употребление в течение последнего месяца препаратов с антибактериальным, сахароснижающим, гепатопротекторным, пре- и пробиотическим действием, статинов и комбинированных оральных контрацептивов
14. Беременность, период лактации

Таблица 2

Динамика уровня общего холестерина на фоне лечения, ммоль/л, М $\pm$ m

Группа	Скрининг (визит 1)	Контроль 1 (визит 2)	Контроль 2 (визит 3)
IA (лактозуза)	6,2 $\pm$ 0,2	6,0 $\pm$ 0,2	5,9 $\pm$ 0,2 ⁴
IB (пищевые волокна)	6,3 $\pm$ 0,2 ^{1,3}	5,9 $\pm$ 0,2 ^{1,2}	5,7 $\pm$ 0,2 ^{2,3,4,5}
Группа сравнения	6,3 $\pm$ 0,6	6,1 $\pm$ 0,4	6,1 $\pm$ 0,4 ⁵

Примечание. p — критерий статистической значимости различий между группами; ¹ p — достоверность отличия величины между 1-м и 2-м визитом для IB ($p < 0,05$); ² p — достоверность отличия величины между 2-м и 3-м визитом для IB ($p < 0,05$); ³ p — достоверность отличия величины между 1-м и 3-м визитом для IB ($p < 0,05$); ⁴ p — достоверность отличия величины в IA и IB подгруппах ($p < 0,05$); ⁵ p — достоверность отличия величины в IB и группе сравнения ($p < 0,05$).

в частности на концентрацию его атерогенной фракции — липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), показаны статистически значимые улучшения при небольшом времени наблюдения [15, 16].

Вышесказанное определяет актуальность проведения клинического исследования, оценивающего влияние препаратов с комбинированным эффектом (слабительным и пребиотическим) на липидный профиль пациентов, на модели коморбидной патологии (НАСГ и функциональный запор), не требующей немедленного назначения статинов, инсулинсенситайзеров или другого специфического лечения ввиду отсутствия высоких цифр липидов в комбинации с другими выраженными проявлениями атеросклероза.

Целью настоящей работы было оценить динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом, получающих длительную терапию лактулозой или пищевыми волокнами.

Материалы и методы исследования

С 2012 по 2015 гг. на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ (НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД») проведено проспективное сравнительное исследование, в ходе которого было скринировано 170 пациентов с НАСГ, часть из которых соответствовала Римским критериям III функ-

ционального запора совокупно с отсутствием у пациента красных флагов, абдоминальной боли и жидкого стула в анамнезе [18]. В анализ было включено 102 пациента, соответствовавших нижеприведенным критериям, из них в основную группу вошло 70 человек с НАСГ и функциональным запором; 32 пациента с НАСГ без патологии кишечника составили группу сравнения. Путем рандомизации основная группа была разделена на две подгруппы, дифференцированные по назначаемой терапии запора (IA — лактулоза, IB — псиллиум). Группы были однородны по возрасту и полу: средний возраст пациентов составлял $47,7 \pm 10,7$ года, преобладал женский пол, достигая максимума в 59% (19 больных) в группе сравнения.

На этапе скрининга всем пациентам, подписавшим информированное согласие, проводился сбор жалоб, анамнестических данных, выполнялось полное физикальное обследование, лабораторно-инструментальная диагностика с последующей оценкой критериев включения/невключения в исследование (табл. 1).

Многообразие критериев не включения позволило исключить пациентов, нуждающихся в лекарственной терапии (инсулинсенситайзеры, статины, гипотензивные препараты и др.), которая могла бы оказать влияние на лабораторные маркеры, сопровождающие течение НАСГ и функцию кишечного транзита.

Диагностика НАСГ базировалась на совокупности клинических признаков метаболического синдрома, лабораторных данных и результатов инструментального обследования печени, не противоречащих диагнозу НАСГ. Для исключения алкоголь-индуцированного поражения печени использовался опросник Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) [17]. Лабораторный скрининг в соответствии с критериями включения/невключения включал в себя: тестирование на вирусные гепатиты (HBsAg, анти-HCV, Anti-HAV — IgM, РНК HEV), γ -глобулин, сывороточный ферритин, сывороточное железо, трансферрин, процент насыщения трансферрина железом, сывороточный церулоплазмин, ТТГ, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, уровень гликемии натощак, пероральный глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин, а также индекс НОМА.

Согласно современным принципам лечения НАСГ [19–21] всем пациентам была рекомендована модификация образа жизни: гипокалорийное питание (снижение общей калорийности рациона на 25% от исходного уровня с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов) и физическая нагрузка в виде ходьбы (в среднем темпе по 20 минут 5 дней в неделю). В дополнение к модификации образа жизни пациентам IA подгруппы для коррекции синдрома запора был назначен препарат лактулозы (Дюфалак, «Эбботт», США), пациентам IB подгруппы — препарат псиллиума (Мукофальк, «Др. Фальк Фарма», Германия).

Всем пациентам проводилась динамическая оценка показателей липид-

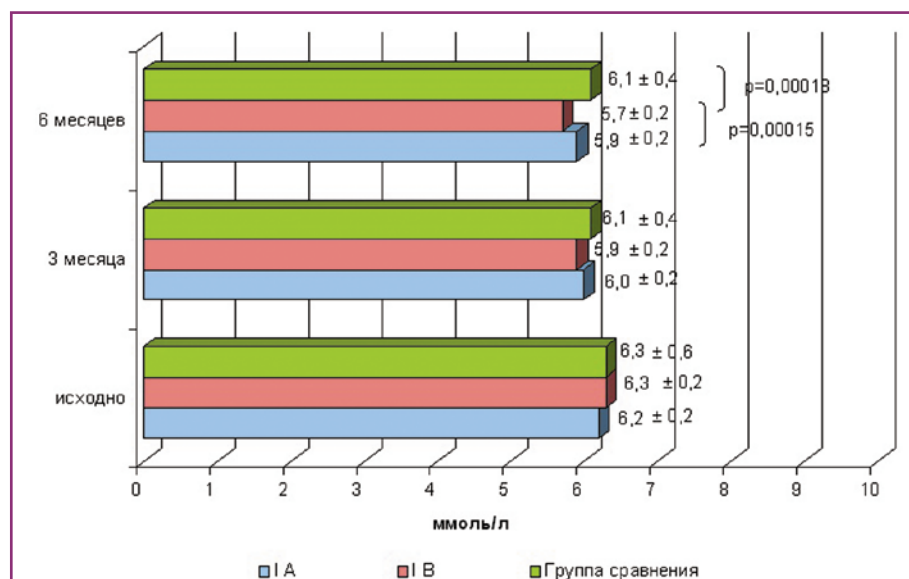


Рис. 1. Динамика уровня общего холестерина на фоне лечения, ммоль/л, $M \pm m$

ного профиля, включая уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности 1 раз в 3 месяца. Период наблюдения пациентов составил 6 месяцев.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи набора прикладных программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, США) и пакета статистических программ R. Для сравнения групп по количественным признакам применялся метод описательной и непараметрической статистики — U-критерий Манна–Уитни, для сравнения показателей в динамике внутри групп — критерий Вилкоксона. Различия между несколькими группами показателей изучали с помощью метода Краскела–Уоллиса, при выявлении статистически значимых различий между тремя группами проводилось попарное сравнение групп: в случае нормального распределения применялся t-критерий Стьюдента, в случае асимметричного — критерий Манна–Уитни. Полученные результаты оценивались как статистически достоверные при значениях $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода корреляции Пирсона.

Результаты исследования

Длительность анамнеза хронического запора превышала длительность анамнеза стеатогепатита и составляла $11,4 \pm 4,7$ года против $5,3 \pm 2,2$ года, при этом у 64% пациентов (65 человек) диагноз НАСГ был выставлен впервые.

Анализируя исходные компоненты метаболического синдрома, стоит отметить что для всей выборки пациентов была характерна избыточная масса тела и окружность талии, превышающая нормальные значения, средние значения ИМТ для выборки составили $28,9 \pm 2,8$ кг/м², окружности талии — $97,97 \pm 7,2$ см, группы являлись статистически однородным. Также все пациенты характеризовались исходной тенденцией к нарушению углеводного обмена — гипергликемией натощак (средние значения глюкозы крови $6,83 \pm 0,5$ ммоль/л), elevацией постпрандиального уровня глюкозы до $9,0 \pm 2,0$ ммоль/л, увеличением уровня гликированного гемоглобина до $6,3 \pm 0,2\%$ и НОМА-IR до $4,04 \pm 0,9$.

Анализ липидного профиля выявил наличие общих тенденций для всех пациентов — гиперлипидемию, тенденцию к снижению уровня ЛПВП и повышению ЛПНП при нормальном уровне триглицеридов. Так, у пациентов основной группы уровень общего холестерина составил $6,27 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПВП — $1,08 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНП — $4,0 \pm 1,0$ ммоль/л, ЛПОНП — $0,9 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицеридов — $2,17 \pm 0,2$ ммоль/л. В группе сравнения уровень общего холестерина соста-

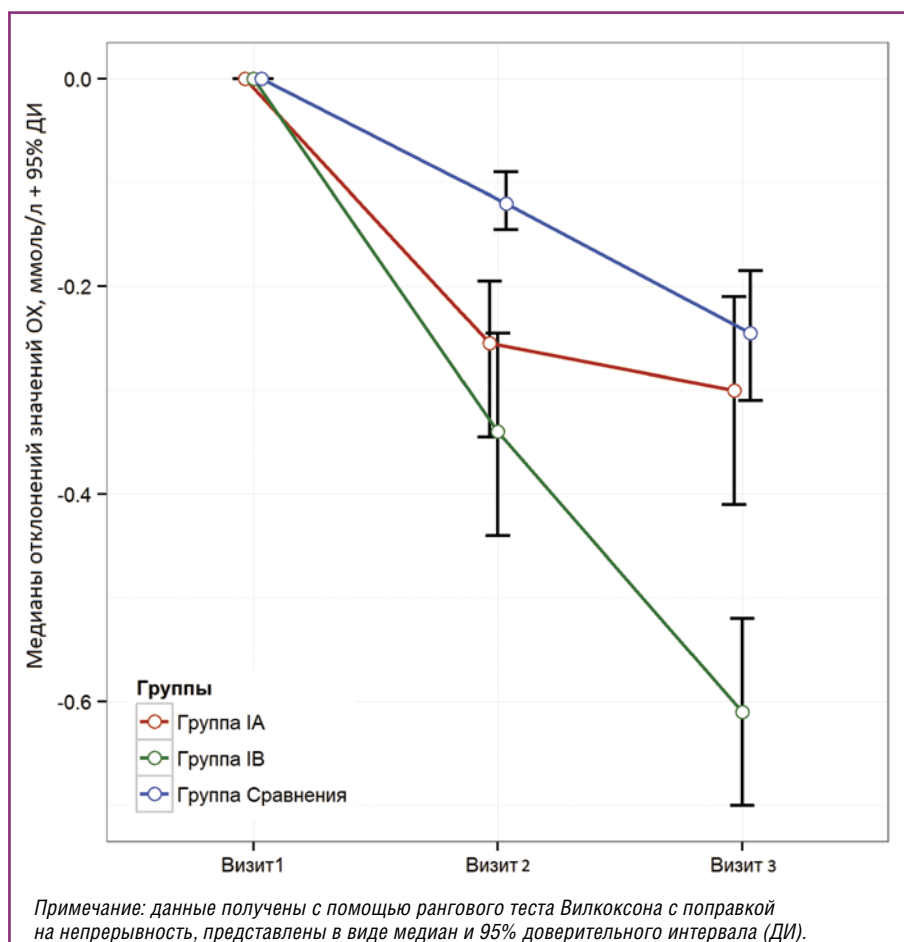


Рис. 2. Средние изменения (медианы отклонений) уровня общего холестерина в течение 6 месяцев наблюдения в выделенных подгруппах

ствие достоверных отличий начальных и итоговых значений в подгруппе лактулозы и группе сравнения (недостоверная однонаправленная тенденция). Межгрупповой анализ также выявил достоверные отличия финальных средних значений уровня общего холестерина между IB и IA подгруппами, группой сравнения: в IB подгруппе он был достоверно ниже ($p = 0,00015$ относительно IA подгруппы и $p = 0,00018$ — группы сравнения), что графически отражено на рис. 1.

Наилучший эффект с точки зрения изменения уровня общего холестерина, полученный в подгруппе пищевых волокон, хорошо прослеживается при анализе средних изменений (медиан) показателя в течение 6 месяцев наблюдения: между 1-м и 3-м визитами для подгруппы лактулозы средние изменения общего холестерина составили $-0,295$ [95% ДИ: $-0,1997$ — $-0,4005$], для подгруппы сравнения — $-0,245$ [95% ДИ: $-0,1849$ — $-0,310008$] и для подгруппы пищевых волокон — $-0,604$ [95% ДИ: $-0,52$ — $-0,6949$], что отражено на рис. 2.

Результаты динамического наблюдения уровня ЛПНП на фоне 6-месячной терапии представлены в табл. 3.

Учитывая исходную однородность групп по уровню ЛПНП, на фоне проводимой терапии в течение всего периода наблюдения отмечалась следующая динамика: достоверная тенденция в сторону нормализации уровня ЛПНП в подгруппе, получающей пищевые волокна, при отсутствии статистически достоверных изменений значения ЛПНП в подгруппе лактулозы и группе сравнения. Межгрупповой анализ выявил достоверные отличия конечных значений ЛПНП только для подгруппы пищевых волокон относительно группы сравнения ($p = 0,00134$) и IB подгруппы ($p = 0,00151$), что графически отражено на рис. 3.

Динамика средних изменений ЛПНП в течение 6 месяцев наблюдения была подобна таковой по холестерину: максимальные изменения уровня ЛПНП также были получены в подгруппе пищевых волокон $-0,35$ [95% ДИ: $-0,2999748$ — $-0,5000284$], против подгруппы лактулозы, где средние изменения ЛПНП составили $-0,2$ [95% ДИ: $-3,354915e-05$ — $-3,499846e-01$] и подгруппы сравнения — $-0,04994203$ [95% ДИ: $0,1999693$ — $-0,1999384$], что продемонстрировано на рис. 4.

В подгруппе пищевых волокон также отмечалась уверенная достоверная динамика снижения уровня

Динамика уровня ЛПНП на фоне лечения, ммоль/л, М ± m			
Группа	Визит 1	Визит 2	Визит 3
IA (лактоулоза)	3,9 ± 0,6	3,9 ± 0,5	3,8 ± 0,3 ⁴
IB (пищевые волокна)	3,9 ± 0,6 ^{1, 3}	3,7 ± 0,6 ^{1, 2}	3,6 ± 0,5 ^{2, 3, 4, 5}
Группа сравнения	4,0 ± 0,7	3,9 ± 0,5	4,0 ± 0,5 ⁵

Примечание. p — критерий статистической значимости различий между группами; ¹ p — достоверность отличия величины между 1-м и 2-м визитом для IB ($p < 0,05$); ² p — достоверность отличия величины между 2-м и 3-м визитом для IB ($p > 0,05$); ³ p — достоверность отличия величины между 1-м и 3-м визитом для IB ($p > 0,05$); ⁴ p — достоверность отличия величины в IA и IB подгруппе ($p < 0,05$); ⁵ p — достоверность отличия величины в IB и группе сравнения ($p < 0,05$).

вил $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПВП — $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л, ЛПНП — $4,0 \pm 0,7$ ммоль/л, ЛПОНП — $0,9 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицеридов — $2,0 \pm 0,3$ ммоль/л. Статистически значимых различий между группами не выявлено. При сравнении средних значений показателей липидного профиля в выделенных подгруппах с функциональным запором также не было выявлено достоверных отличий.

Согласно дизайну исследования, всем пациентам рекомендовалась модификация образа жизни в качестве ключевого метода лечения НАСГ. Пациенты группы сравнения без функ-

ционального запора никакой лекарственной терапии не получали. В подгруппах IA и IB средние суточные дозы лактулозы и Мукофалька составили $39,0 \pm 3,5$ мл/сутки и $14,3 \pm 3,8$ г/сутки соответственно.

В течение 6 месяцев наблюдения дважды оценены данные показателей липидного профиля крови.

Учитывая исходное отсутствие достоверных отличий по уровню общего холестерина, на фоне проводимой терапии отмечена следующая динамика: достоверное последовательное снижение уровня общего холестерина в подгруппе пищевых волокон и отсут-

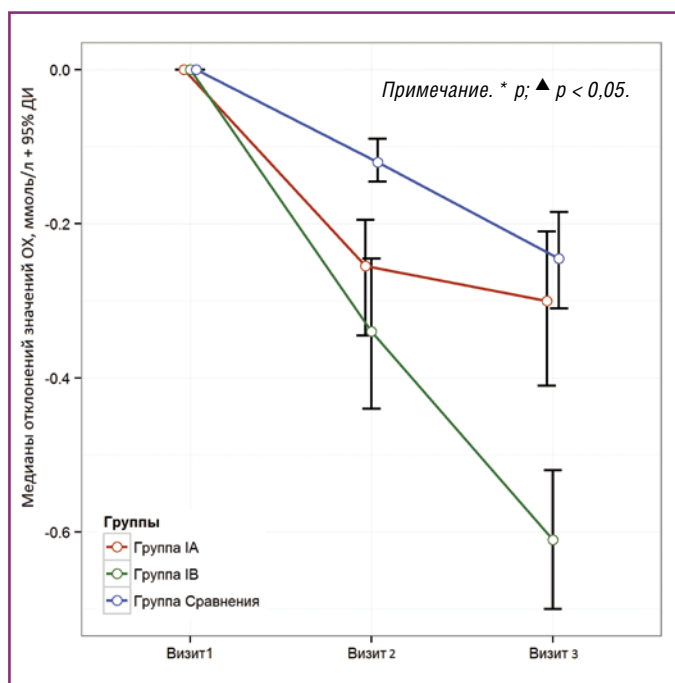


Рис. 3. Динамика уровня ЛППП на фоне лечения, ммоль/л

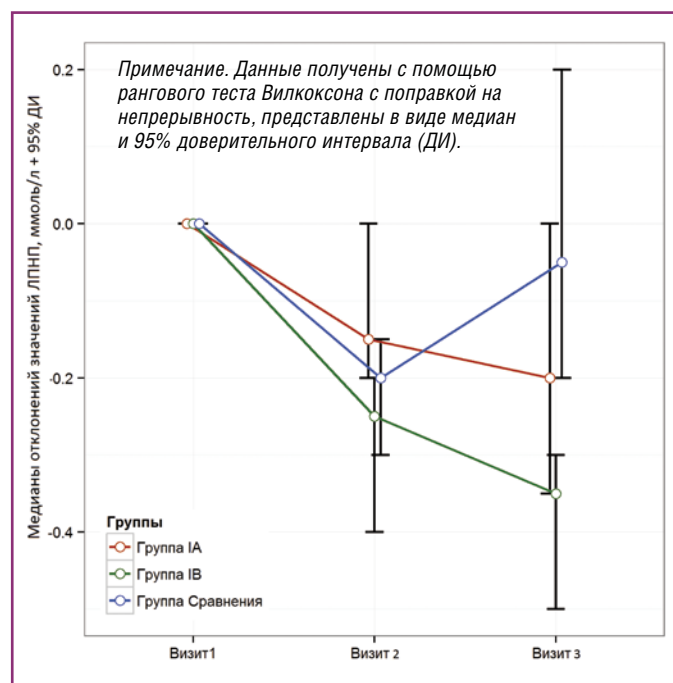


Рис. 4. Средние изменения (медианы отклонений) уровня ЛППП в течение 6 месяцев наблюдения

липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП): как между визитами (визиты 1 и 2, $p = 0,00074$; визиты 2 и 3, $p = 0,0057$), так и между начальным и финальным значениями: с $0,9 \pm 0,4$ до $0,64 \pm 0,2$ ммоль/л, $p = 0,00118$. Для подгруппы лактулозы и группы сравнения подобной тенденции отмечено не было ни между промежуточными визитами, ни между начальными и финальными значениями показателя: для лактулозы снижение в абсолютных величинах составило с $0,91 \pm 0,4$ до $0,89 \pm 0,4$ ммоль/л, для группы сравнения — с $0,9 \pm 0,4$ до $0,87$ ммоль/л и было статистически недостоверным в обоих случаях ($p > 0,05$).

При оценке динамики средних значений ТГ также было зафиксировано достоверное снижение показателя только в подгруппе пищевых волокон как между промежуточными визитами (визиты 1 и 2, $p = 0,00112$), так и между начальной и финальной величиной: с $2,14$ до $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($p = 0,0002$). Снижение уровня ТГ в подгруппе лактулозы и группе сравнения было недостоверным: для лактулозы снижение в абсолютных величинах оставило с $2,17 \pm 0,2$ до $2,16 \pm 0,2$ ммоль/л, для группы сравнения — $2,0 \pm 0,3$ до $1,98 \pm 0,3$ ммоль/л ($p > 0,05$ в обоих случаях). Интересно отметить, что ни для одной из подгрупп в течение 6-месячного периода наблюдения не было зафиксировано статистически значимой динамики в сторону увеличения ЛПВП,

что, с большой вероятностью, может быть связано с недостаточным периодом наблюдения. Финальные средние значения ЛПВП для подгруппы лактулозы составили $1,0 \pm 0,3$ ммоль/л, для подгруппы пищевых волокон — $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л и для группы сравнения — $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л.

Таким образом, при анализе динамики уровня общего холестерина, ЛППП, ЛПОНП и ТГ на фоне полугодовой терапии в группе пищевых волокон отмечена отчетливая достоверная положительная динамика в сторону их нормализации.

Обсуждение полученных результатов

Изолированная модификация образа жизни у пациентов с НАЖБП в течение аналогичного периода наблюдения (6 месяцев) может приводить к статистически значимому снижению уровня общего холестерина с $5,7 \pm 0,9$ ммоль/л до $4,8 \pm 1,4$ ммоль/л ($p = 0,046$) [22], чего не наблюдалось в нашей работе в группе сравнения, где не удалось добиться значимого снижения ни уровня общего холестерина, ни его фракций (ЛППП, ЛПОНП). Однако нормализация уровня холестерина происходила на фоне более существенной редукции веса (более 11% от исходного) [22] против 5,6%, зафиксированного в группе сравнения. В подгруппе IA основной группы, получавшей лактулозу в дополнение к модификации образа

жизни, снижение массы тела составило 4,7% (3,8 кг), при этом в IB подгруппе основной группы, получавшей в дополнение пищевые волокна, оно было максимальным и составило 10,7% (8,9 кг). Действительно, по данным метаанализа, оценивающего эффект модификации образа жизни у пациентов с ожирением [23], также было отмечено, что значимое снижение уровня общего холестерина и его фракций происходит на фоне статистически значимого снижения массы тела: потеря от 7,2 кг и более (11,33 кг).

Анализируя литературные данные о возможности пребиотиков, к которым относят и лактулозу, воздействовать на липидный обмен, мы столкнулись с крайне скудным количеством доступной информации. Так, отдельные работы на животной модели действительно демонстрируют связь нарушения микрофлоры кишечника с липидным обменом [24]. В эксперименте на животных дополнительное введение в рацион пребиотиков (олигосахаридов) проявлялось в снижении уровня триглицеридов крови и количества депонированного печенью холестерина [25, 26]. К настоящему времени у человека для лактулозы продемонстрировано ее положительное влияние на гистологические характеристики печени и клиническое состояние [26, 27] в том случае, когда препарат был использован для коррекции эндотоксемии и разрешения синдрома

избыточного бактериального роста. Данных клинических исследований, где бы лактулоза при НАСГ использовалась в качестве монотерапии, обнаружить не удалось, однако комбинация лактулозы с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) при НАСГ [27] позволила продемонстрировать уверенную положительную динамику по снижению уровня общего холестерина и ЛПНП ($p < 0,0001$) в отличие от режима монотерапии УДХК [27], что косвенно свидетельствует о возможном положительном влиянии лактулозы на липидный обмен ввиду отсутствия других различий в терапевтическом подходе. Сопоставляя данные нашей работы с данными открытого исследования по применению низких доз лактулозы при НАСГ в составе комбинированной терапии, стоит отметить, что исходные уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в нашем исследовании не превосходили средние значения этой работы: общий холестерин $6,6 \pm 0,8$ ммоль/л, ЛПНП $4,36 \pm 0,8$ ммоль/л, триглицеридов $2,2 \pm 0,6$ ммоль/л. Однако мы не получили статистически достоверной динамики общего холестерина и ЛПНП в подгруппе лактулозы, что, вероятно, связано с недостаточным периодом наблюдения и отсутствием применения препарата УДХК, также обладающей гиполипидемическим действием [39].

Достоверное снижение уровня общего холестерина нами было получено только в подгруппе пациентов, получающих псиллиум, где к окончанию 6-месячного периода наблюдения достигнуты средние значения общего холестерина ($5,7 \pm 0,2$ ммоль/л), близкие к нормальным, что представлено на рис. 1.

Интересен и тот факт, что только в подгруппе пищевых волокон к окончанию 6-месячного периода наблюдения было достигнуто снижение уровня холестерина около 10% от исходного, что согласуется с международными данными [28, 29] и результатами российских исследований [30, 31].

Для псиллиума гиполипидемический эффект при метаболических нарушениях и ранее был показан у человека [13, 14, 28–32], что отличает его от лактулозы. Полученный результат в подгруппе псиллиума может быть связан не столько с доказанным пребиотическим свойством псиллиума, сколько с его сорбционной способностью [33]. Этот эффект препарата

крайне важен, поскольку позволяет обеспечивать не только сорбцию холестерина, но глюкозы крови [33, 34]. Гиполипидемический эффект псиллиума многокомпонентен и также обусловлен реализацией связывающего действия гель-формирующей фракции в тонкой кишке, что позволяет снизить реабсорбцию желчных кислот в подвздошной кишке и увеличить их выведение с калом, что приводит к снижению уровня холестерина в плазме крови [31].

Анализируя литературные данные способности пребиотиков прямо или косвенно влиять на липидный профиль, в частности на уровень ЛПНП, мы выявили некоторую разнородность данных. Так, в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях влияния псиллиума на липидный профиль у подростков, включая ЛПНП, показаны статистически значимые улучшения при небольшом времени наблюдения [35, 36], а именно, снижение уровня ЛПНП до 6% от начального [36]. Исследование псиллиума без контроля у пациентов с метаболическим синдромом на фоне гиполипидемической терапии статинами ($n = 60$, 30 из которых дополнительно получали псиллиум 15 г/сутки) в течение трех месяцев продемонстрировало только статистически значимое снижение уровня ЛПНП в отсутствие изменения уровня общего холестерина [13]. В небольшом контролируемом испытании ($n = 40$) псиллиума у пациентов с верифицированным сахарным диабетом 2-го типа при его добавлении к терапии в течение двух месяцев не отмечалось достоверного снижения уровня липопротеидов, при этом значимо снизился уровень триглицеридов и показателей углеводного обмена [37]. В аналогичном исследовании псиллиума у пациентов с диабетом 2-го типа в составе комбинированной терапии также отмечалась нормализация липидного профиля со снижением атерогенных фракций и повышением уровня ЛПВП [38].

В нашем исследовании средние значения ЛПНП в IA и IB подгруппах до начала лечения были однородными, статически достоверные отличия были получены только между начальным и финальным значениями и только в подгруппе с функциональным запором, дополнительно получавшей пищевые волокна (визит 1 и 3, $p < 0,05$). При этом достоверные отличия наблюдались не между

всеми промежуточными визитами (визит 1–2, $p < 0,05$; визит 2 и 3, $p > 0,05$), в группе сравнения и подгруппе с функциональным запором, дополнительно получавшей лактулозу, достоверные отличия полностью отсутствовали.

Таким образом, доказанная нами положительная динамика липидного профиля крови у пациентов с НАСГ с функциональным запором на фоне терапии псиллиумом может быть объяснена уникальными специфическими свойствами этого препарата за счет разнородности формирующих его фракций. Сорбционная способность псиллиума обусловлена наличием уникальных компонентов: растворимой гель-формирующей фракции В [40], что обеспечивает связывание и снижает последующую реабсорбцию желчных кислот в подвздошной кишке, увеличивая их выведение с калом, и, соответственно, отражается в снижении плазменного уровня холестерина [31]. Свою роль играет и быстроферментируемая фракция С, служащая питательным компонентом для нормофлоры кишечника [14, 41], что, учитывая роль кишечной микрофлоры в эндогенном метаболизме липидов различных классов, биотрансформации желчных кислот, холестерина, оказывает благоприятное воздействие на восстановление баланса между образованием и выведением липидов [41]. Весь комплекс свойств псиллиума может быть полностью реализован у пациентов с НАСГ и функциональным запором, что сопровождается выраженными положительными изменениями основных показателей липидного обмена. ■

Литература

1. Torres D. M., Harrison S. A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management/Edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. 10 th ed. 2015.
2. Маев И. В., Кузнецова Е. И., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Consilium Medicum. 2015; 8: 20–27.
3. Streba L. A., Vere C. C., Rogoveanu I., Streba C. T. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question // World J Gastroenterol. 2015; 21 (14): 4103–4110.

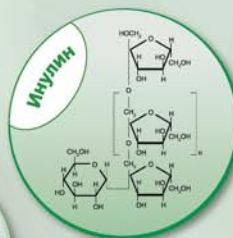
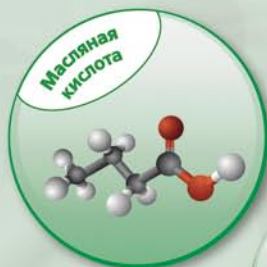
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием



- ✓ уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)
- ✓ лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие
- ✓ непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



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>

4. Walenbergh S. M., Shiri-Sverdlow R. Cholesterol is a significant risk factor for non-alcoholic steatohepatitis // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9 (11): 1343–1346.
5. Chung G. E., Yim J. Y., Kim D. et al. The influence of metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease in women // *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 131528.
6. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver // *Eur J Intern Med*. 2016 Jan 27, pii: S0953–6205 (15) 00445–8.
7. Herrick C., Bahrainy S., Gill E. A. Statins and the liver // *Cardiol Clin*. 2015; 33 (2): 257–65. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.02.005.
8. Soares N. C., Ford A. C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1582–1591.
9. Fysekidis M., Bouchoucha M., Bihan H. et al. Prevalence and co-occurrence of upper and lower functional gastrointestinal symptoms in patients eligible for bariatric surgery // *Obes Surg*. 2012; 22 (3): 403–410.
10. Phatak U. P., Pashankar D. S. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children // *Int J Obes (Lond)*. 2014. 38 (10). P. 1324–1327.
11. Pachikian B. D., Essaghir A., Demoulin J. B. et al. Prebiotic approach alleviates hepatic steatosis: Implication of fatty acid oxidative and cholesterol synthesis pathways // *Mol. Nutr. Food Res*. 2013. № 57 (2). P. 347–359.
12. Parnell J. A., Raman M., Rioux K. P., Reimer R. A. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance // *Liver Int*. 2012; 32: 701–711.
13. Чиркин В. И., Лазарев И. А., Ардатская М. Д. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол*. 2012. № 1. С. 34–42.
14. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome // *J Clin Gastroenterol*. 2010, Sep; 44 Suppl 1: S58–60.
15. De Bock M., Derraik J. G., Brennan C. M. et al. Psyllium supplementation in adolescents improves fat distribution & lipid profile: a randomized, participant-blinded, placebo-controlled, crossover trial // *PLoS One*. 2012; 7 (7): e41735.
16. Ribas S. A., Cunha D. B., Sichieri R., da Silva L. C. Effects of psyllium on LDL-cholesterol concentrations in Brazilian children and adolescents: a randomised, placebo-controlled, parallel clinical trial // *Br J Nutr*. 2014, Nov 13: 1–8.
17. Reinert D. F., Allen J. P. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research // *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26 (2): 272–279.
18. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology*. 2006; 130: 1377–1390.
19. Маевская М. В., Шульпекова О. Ю., Буеверов О. А. и соавт. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени/Под ред. Ивашкина В. Т. Методические рекомендации для врачей. М., 2015. 32 с. Режим доступа: http://www.gastro.ru/userfiles/file/R_NAZPB_15_2.pdf.
20. LaBrecque D. R., Abbas Z., Anania F. et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis // *J Clin Gastroenterol*. 2014. Vol. 48, № 6. P. 467–473.
21. Маев И. В., Андреев Д. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012; 14 (2): 36–39.
22. Sun W. H., Song M. Q., Jiang C. Q. et al. Lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease in Chengyang District, Qingdao, China // *World J Hepatol*. 2012. Vol. 4, № 7. P. 224–230.
23. Baillot A., Romain A. J., Boisvert-Vigneault K. et al. Effects of lifestyle interventions that include a physical activity component in class II and III obese individuals: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 4. P. e0119017.
24. Pachikian B. D., Essaghir A., Demoulin J. B. et al. Prebiotic approach alleviates hepatic steatosis: Implication of fatty acid oxidative and cholesterol synthesis pathways // *Mol. Nutr. Food Res*. 2013. Vol. 57, № 2. P. 347–359.
25. Parnell J. A., Raman M., Rioux K. P. et al. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance // *Liver Int*. 2012. Vol. 32, № 5. P. 701–711.
26. Salminen S., Lactulose E. Lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection // *Scand. J. Gastroenterol*. 1997. Vol. 222. P. 45–48.
27. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2013. № 1. С. 37–51.
28. Anderson J. W., Davidson M. H., Blonde L. et al. Long-term cholesterol-lowering effects of psyllium as an adjunct to diet therapy in the treatment of hypercholesterolemia // *Am J Clin Nutr*. 2000. Vol. 71, № 6. P. 1433–1338.
29. Rocha R., Cotrim H. P., Siqueira A. C. et al. Non alcoholic fatty liver disease: treatment with soluble fibres // *Arq Gastroenterol*. 2007. Vol. 44, № 4. P. 350–352.
30. Губарева И. В., Чембарова Т. Е., Гинзбург М. М. и др. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Отчет НИИ диетологии и диетотерапии [Электронный ресурс]. Самара, 2010. Режим доступа: <http://www.mucofalk.ru/download/ginsburg.pdf>.
31. Комисаренко И. А., Левченко С. В. Коррекция дислипидемии в практике терапевта. Методическое руководство. М.: Прима Принт, 2014. 64 с.
32. Pal S., Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors // *Obes Rev*. 2012. Vol. 13, № 11. P. 1034–1047.
33. Chutkan R., Fahey G., Wright W. L. et al. Viscous versus nonviscous soluble fiber supplements: mechanisms and evidence for fiber-specific health benefits // *J Am Acad Nurse Pract*. 2012. Vol. 24, № 8. P. 476–87.
34. Slavin J. L. Position of the American Dietetic Association: Health implications of dietary fiber // *J. Am. Diet. Assoc*. 2008. Vol. 108. P. 1716–1731.
35. De Bock M., Derraik J. R., Brennan C. M. et al. Psyllium supplementation in adolescents improves fat distribution & lipid profile: a randomized, participant-blinded, placebo-controlled, crossover trial // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, № 7. P. e41735.
36. Ribas S. A., Cunha D. B., Sichieri R. et al. Effects of psyllium on LDL — cholesterol concentrations in Brazilian children and adolescents: a randomised, placebo-controlled, parallel clinical trial // *Br J Nutr*. 2014. Vol. 13. P. 1–8.
37. Sartore G., Reitano R., Barison A. et al. The effects of psyllium on lipoproteins in type II diabetic patients // *Eur J Clin Nutr*. 2009 Oct; 63 (10): 1269–1271.
38. Ziai S. A., Larijani B., Akhoondzadeh S. et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients // *J Ethnopharmacol*. 2005. Vol. 102, № 2. P. 202–207.
39. Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4 ТЕ Арт, 2011. 28 с.: ил.
40. Chutkan R., Fahey G., Wright W. L., McRorie J. Viscous versus nonviscous soluble fiber supplements: mechanisms and evidence for fiber-specific health benefits // *J Am Acad Nurse Pract*. 2012; 24 (8): 476–487.
41. Ардатская М. Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: 4 ТЕ Арт, 2010. 48 с.
42. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome // *J. Clin. Gastroenterol*. 2010; 44 (Suppl 1): S58–60.

Клинико-лабораторные критерии в оценке эффективности терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника

И. В. Козлова*¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. Н. Мялина*, кандидат медицинских наук

О. Е. Бадиева*

Т. А. Тихонова*

М. А. Осадчук**, доктор медицинских наук, профессор

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

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

Резюме. Проведен анализ клинических и микробиологических эффектов терапии при разных вариантах синдрома раздраженного кишечника. После окончания курса терапии висцеральная гиперчувствительность и выраженность абдоминальной боли уменьшились, качество жизни пациентов повысилось.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, абдоминальная боль, висцеральная гиперчувствительность, качество жизни, релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (РА-АТ S100), релиз-активные антитела к гистамину (РА-АТ Гис) и релиз-активные антитела к человеческому фактору некроза опухоли-альфа (ФНО-α) (РА-АТ ФНО).

Abstract. The analysis of clinical and microbiological effects of therapy in different variants of Irritable Bowel Syndrome was performed. After the termination of a course of therapy visceral hypersensitivity and abdominal pain were decreased, and quality of life was increased.

Keywords: Irritable Bowel Syndrome, abdominal pain, visceral hypersensitivity, quality of life, the release-active antibody brain-specific proteins to S-100, the release-active antibody to histamine, release-active anti-human factor-alpha tumor necrosis.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее частых диагнозов в практике врача-гастроэнтеролога. На долю этой патологии приходится от 25% до 50% всех посещений врача данной специальности. Заболевание широко распространено в промышленно развитых странах, где частота СРК составляет 15–23% в популяции, при этом установлено, что 2/3 лиц, испытывающих симптомы СРК, к врачам не обращаются. Пик заболеваемости приходится на молодую, трудоспособную возрастную группу — 30–40 лет [1, 2]. Медико-социальная значимость СРК определяется высоким уровнем затрат в первичном звене оказания медицинской помощи, сниженным качеством жизни пациентов, сравнимым с таковым при сахарном диабете, хронической сердечной и почечной недостаточности, циррозе печени [3–5].

Гетерогенность триггеров, механизмов возникновения, вариабельность симптомов затрудняют поиск надежных критериев ранней диагностики СРК. Значимую роль в развитии СРК играют генетические, средовые, психосоциальные факторы, влияющие на висцеральную гиперчувствительность, нарушение связей по оси «мозг–кишечник» и двигательной активности кишечника [6, 7].

Психосоматическая концепция считается одной из наиболее доказанных при СРК. Хронические стрессы являются триггерами возникновения и обострения заболевания [8]. В условиях стресса повышается экспрессия нейропептидов (мотилин, вазоинтестинальный пептид, субстанции Р), которая инициирует и поддерживает воспалительные изменения в слизистой оболочке кишки [9, 10]. Установлена связь между состоянием тревоги, депрессии у больных СРК и дисбалансом цитокинов в плазме крови и слизистой оболочке сигмовидной кишки [11].

Значимую роль в регуляции иммунной системы кишечника играют тучные клетки, продуцирующие гистамин, триптазу и другие биологически активные вещества [12]. При этом выявляется повышенная количественная плотность нейроэндокринных клеток и мастоцитов, что предполагает участие нейроиммунных механизмов в патогенезе СРК.

Гистамин и триптаза обнаружены в биоптатах слизистой оболочки кишки пациентов с СРК, что вызывает повышенную мезентериальную сенсорную активацию, активирует гистамин-1-рецепторы и рецепторы к протеиназе-2, потенцируя развитие висцеральной гиперчувствительности [13].

В литературе приводятся убедительные доказательства относительно роли иммунной системы кишечника в развитии постинфекционного СРК (пСРК) [14, 15]. Так, примерно один из десяти пациентов с СРК отмечал эпизод острой кишечной инфекции перед развитием заболевания [16]. Проспективные исследования показали, что у 3–36% пациентов, перенесших острую кишечную инфекцию, в дальнейшем формируются стойкие симптомы пСРК [17]. Механизмы, которые вызывают пСРК, могут включать остаточные воспалительные проявления в кишечнике, изменения функционирования, энтерохромаффинных и тучных клеток, нервов и микробиоты желудочно-кишечного тракта [18]. Следствием перенесенной в прошлом кишечной инфекции становятся стойкие изменения слизистой кишечника с инфильтрацией иммунными клетками и увеличением синтеза различных цитокинов [19]. Проведенные исследования продемонстрировали наличие врожденных изменений иммунного ответа с активацией toll-подобных рецепторов у этих пациентов [20].

В последние годы активно обсуждаются вопросы, связанные с тесным взаимодействием центральной и местной нейроэндокринной регуляции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и микробиоты кишечника. Полагают, что освобождение сигнальных молекул микробиоты кишечника стимулирует нейроэндокринную активность, обеспечивая продукцию катехоламинов, серотонина, эндорфинов и цитокинов. С другой стороны, центральная нервная система играет важную роль в регуляции продукции этих молекул [21].

Таким образом, СРК в настоящее время рассматривается как многофакторное по происхождению и клинически неоднородное заболевание, что затрудняет стандартизацию терапии. Заслуживают внимания данные о том, что со временем у 75% пациентов с СРК возможен переход от одного варианта болезни к другому. При этом частота перехода СРК с диареей в СРК с запором достигает 29% [22, 23].

¹ Контактная информация: kozlova@inbox.ru

Перспективным направлением в лечении СРК представляется применение препарата Колофорт®. Это единственный препарат комплексного действия, влияющий не на отдельные симптомы, а на основные звенья патогенеза СРК, что обеспечивает универсальный эффект в терапии СРК вне зависимости от клинического варианта заболевания. Препарат Колофорт представляет собой комбинацию действующих веществ в релиз-активной форме: антител к мозгоспецифическому белку S-100 (РА-АТ S100), антител к гистамину (РА-АТ Гис) и антител к человеческому фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α) (РА-АТ ФНО). Молекулярной мишенью РА-АТ S100 является белок S100, который участвует в регуляции разнообразных внутриклеточных процессов, включая передачу внутриклеточного сигнала, рост, дифференцировку, апоптоз нейронов и глии. РА-АТ S100 способствует устранению беспокойства, чувства тревоги и страха, уменьшению внутреннего напряжения, повышенной раздражительности. РА-АТ Гис восстанавливает нарушенную моторно-эвакуаторную и секреторную функции ЖКТ, обладает противовоспалительным, спазмолитическим и анальгетическим действием. Механизм действия РА-АТ ФНО заключается во влиянии на продукцию ФНО- α и сопряженных с ним цитокинов. Под влиянием РА-АТ ФНО происходили достоверные изменения в системной продукции (содержание в сыворотке) исследованных цитокинов — ФНО- α , интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10), гамма-интерферона. Таким образом, противовоспалительный эффект РА-АТ ФНО обусловлен подавлением продукции провоспалительных цитокинов. Полученные данные были подтверждены в клинических исследованиях [24].

Целью настоящего исследования было оценить клинические и микробиологические эффекты препарата Колофорт® при разных клинических вариантах СРК.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 53 пациента (39 женщин и 14 мужчин).

Критерии включения: верифицированный СРК с диареей и смешанный вариант заболевания, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения служили возраст старше 50 лет, наличие сопутствующей органической патологии ЖКТ в фазе обострения, в анамнезе — оперативные вмешательства, острые кишечные инфекции и паразитарные инвазии, изменения статуса курения в течение последнего месяца, кормление грудью или беременность, аллергическая предрасположенность к препарату или его компонентам, прием препаратов, которые, по мнению исследователей, могли бы влиять на результаты.

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы на группы: 1-я — 32 пациента (8 мужчин и 24 женщины) с СРК с диареей (СРК-Д); 2-я — 21 пациент (6 мужчин, 15 женщин) со смешанным вариантом СРК (СРК-С). Средний возраст исследуемых составил $37,2 \pm 1,3$ года. Пациентам назначен Колофорт® по 2 таблетки 2 раза в сутки сублингвально вне приема пищи в течение 12 недель. Отдельные пациенты при выраженных симптомах заболевания на начальных этапах лечения принимали симптоматическую терапию (дротаверин, Смекту). Потребность в симптоматической терапии дротаверином, Смектой возникла на 1-й неделе нашего исследования у 5 пациентов с СРК-С и у 3 пациентов с СРК-Д.

Диагноз СРК верифицирован в соответствии с Римскими критериями III (2006 г.) [22]. Проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование; дополнительно исключался острый инфекционный процесс (бактериологический анализ кала на кишечные патогены, копроовоскопия, определение АТ к кишечным гельминтам).

Мониторинг клинических проявлений СРК оценивался результатами шкал и опросников: визуально-аналоговой шкалой (ВАШ) оценки выраженности симптомов СРК (Visual Analog Scale — Irritable Bowel Syndrome — VAS-IBS), индексом висцеральной чувствительности (Visceral Sensitivity Index — VSI), опросником качества жизни при

СРК (Irritable Bowel Syndrome — Quality of Life — IBS-QoL), дневником дефекации.

В работе использованы методы диагностики дисбактериоза кишечника в соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, утвержден Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003). Включенным в исследование пациентам в начале наблюдения были выполнены бактериологические исследования кала с выделением степеней дисбактериоза. Повторная оценка степени дисбиоза проводилась через 4 недели после окончания терапии препаратом Колофорт®. Бактериологические исследования выполнялись в Медицинской лаборатории KDL.

Динамическое наблюдение пациентов осуществлялось в течение 5 визитов на протяжении 12 недель. Проведение дополнительных визитов в ходе исследования не потребовалось. Статистическую обработку результатов производили в пакете компьютерных программ Excel и Statistica 6.0 с последующим анализом полученных материалов, с использованием критерия Стьюдента. Анализ корреляционных связей изученных параметров определяли по Спирмену с оценкой статистической значимости каждой корреляционной связи, анализ взаимосвязи параметров — кластерным анализом с использованием критерия Пирсона.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом на базе ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 5».

Результаты исследования

Средняя продолжительность болезни в группах СРК-Д и СРК-С составила $24,3 \pm 0,34$ и $21,4 \pm 0,64$ месяца соответственно.

До включения в исследование пациенты получали симптоматическую терапию без стойкого и продолжительного эффекта. 74,5% обследованных пациентов развитие обострения СРК связывали со стрессами.

Абдоминальная боль в группах СРК-Д до начала лечения по 10-балльной ВАШ составила $0,6 \pm 0,3$ балла (рис. 1). После 12 недель терапии препаратом Колофорт® показатель ВАШ в группе СРК-Д не превышал 0,4 балла.

В группе СРК-С до начала лечения отмечался выраженный абдоминальный болевой синдром: интенсивность боли по ВАШ достигала $5,3 \pm 0,18$ балла. По окончании терапии отмечена значимая положительная динамика со снижением показателя до 0,2 балла ($p < 0,05$).

Динамика индекса висцеральной гиперчувствительности (Visceral Sensitivity Index — VSI) отражена в рис. 2. Максимальные изменения по завершении курса терапии наблюдались в группе пациентов с СРК-С, когда суммарный балл индекса висцеральной гиперчувствительности повышался со значений 23,4 до 78,8 ($p < 0,05$). В группе СРК-Д отмечалась аналогичная динамика, с достоверными отличиями от исходных значений. Индекс висцеральной гиперчувствительности напрямую зависел от интенсивности болевого синдрома у пациентов с СРК-С ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Таким образом, на фоне терапии препаратом Колофорт® у пациентов выявлено существенное повышение болевого порога и снижение висцеральной гиперчувствительности.

Значимым критерием оценки эффективности препарата Колофорт® явилось исследование частоты и формы стула. Форма стула оценивалась по Бристольской шкале [22], его частота отмечалась пациентами в дневниках самонаблюдения. До включения в исследование у пациентов с СРК-Д частота стула составила 3–7 раз в сутки, диарея регистрировалась преимущественно в утренние часы и первой половине дня. У пациентов этой группы выявлены 6-й и 7-й типы по Бристольской шкале. На фоне приема препарата Колофорт® у пациентов изменения формы стула стали соответствовать 3–5 типам, а частота стула не превышала 2 раз (в среднем 1,1) в сутки (рис. 3).

У пациентов с СРК-С до лечения частота дефекации достигала 3–5 раз в сутки (в среднем 4,3 раза). После курса терапии варьировала



Рис. 1. Выраженность абдоминальной боли (балльная оценка по ВАШ) при разных вариантах СРК на фоне лечения препаратом Колофортом®



Рис. 2. Динамика изменения индекса висцеральной гиперчувствительности (Visceral Sensitivity Index – VSI) при разных вариантах СРК на фоне лечения препаратом Колофортом®

от 1 раза в сутки до 1 раза в 2 суток (в среднем 1 раз в сутки). Форма стула также изменилась: с 6–7 типов на 4-й по Бристольской шкале.

Исследование качества жизни (КЖ) в динамике разных вариантов СРК проводилось с помощью опросника Irritable Bowel Syndrome – Quality of Life (IBS-QoL). На старте исследования у пациентов с СРК были изменены все параметры КЖ. Балльная оценка по каждому из показателей варьировала от 24,6 до 66,6. Пациенты обеих групп отмечали хроническую усталость, неспособность из-за симптомов болезни качественно выполнять повседневные профессиональные обязанности, включая учебу.

В ходе тестирования на старте исследования были выявлены снижение работоспособности, ограничение объема нагрузок, боязнь возвращения или усиления симптомов в связи с физической активностью. До включения в исследование в группе пациентов с СРК-Д снижались общий тонус и физическая активность, значимо страдали эмоциональная и психическая сферы. В группе СРК-С изменения эмоциональной и психической сферы были выражены более ярко по сравнению с соответствующими показателями в группе СРК-Д.

После 12-недельного курса терапии наблюдался эффект препарата Колофортом® в виде влияния на различные параметры физического и психического здоровья пациентов: выявлены положительные изменения в повседневной, общественной и личной, в том числе сексуальной, жизни пациентов. Установлена связь между снижением выраженности абдоминальной боли ($r_1 = 0,4$ при $p < 0,05$), нормализацией стула ($r_2 = 0,3$ при $p < 0,05$) и позитивными изменениями в психическом статусе пациентов с СРК.

В целом качество жизни пациентов с СРК к окончанию терапии препаратом существенно повышалось (рис. 4).

Вероятно, анальгетический эффект препарата Колофортом®, его позитивное влияние на висцеральную гиперчувствительность, нормализация моторики кишечника обеспечивали устранение внутреннего напряжения и тревоги при СРК; в свою очередь, улучшение психологического состояния поддерживало нормальное функционирование кишечника, создавая условия для дальнейшей мотивации пациентов к продолжению терапии.

Дисорганизации регуляции и моторики при СРК, появление висцеральной гиперчувствительности оказывают влияние на постоянный состав кишечной микробиоты. В силу дисбиотических изменений микробиоты (отсутствие или дефицит основных бактериальных симбионтов — бифидобактерий, уменьшение количества молочнокислых палочек) редуцируются процессы пищеварения (в основном нарушается гидролиз клетчатки) и всасывания. Следствием этих изменений могут стать нарушения двигательной, секреторной, пищеварительной

и других функций кишечника [25]. Накопление микробных эндотоксинов в химусе способствует разрушению слизистого барьера кишечника, увеличению проницаемости слизистой и может являться предтечей воспалительных процессов в стенке кишечника. Нами проведена оценка влияния препарата Колофортом® на состояние биоценоза толстой кишки. Оценка показателей биоценоза проводилась

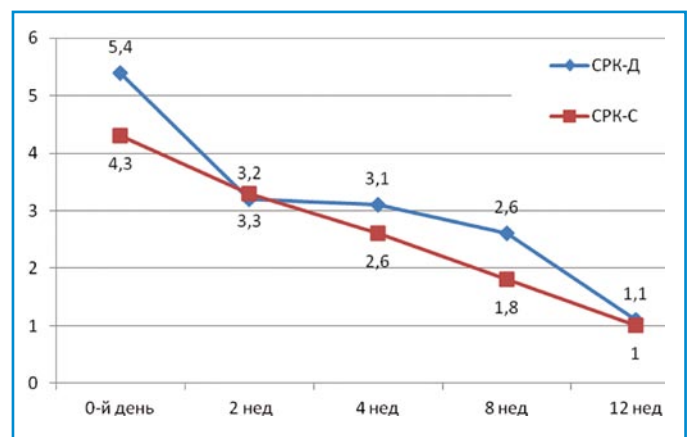
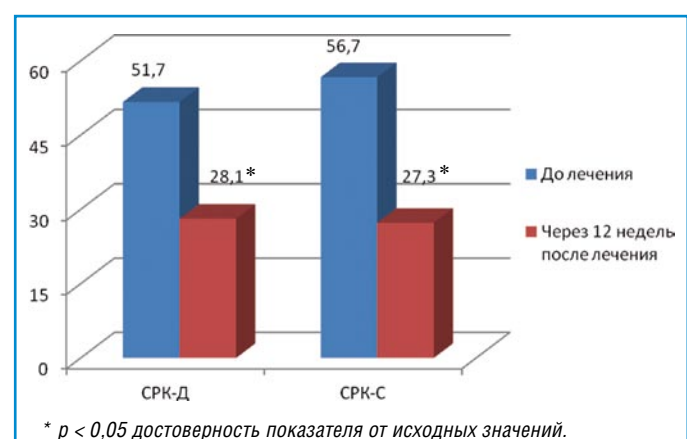


Рис. 3. Частота стула (сутки) при разных вариантах СРК на фоне лечения препаратом Колофортом®



* $p < 0,05$ достоверность показателя от исходных значений.

Рис. 4. Динамика изменения показателя качества жизни (IBS-QoL) при разных вариантах СРК на фоне лечения препаратом Колофортом®

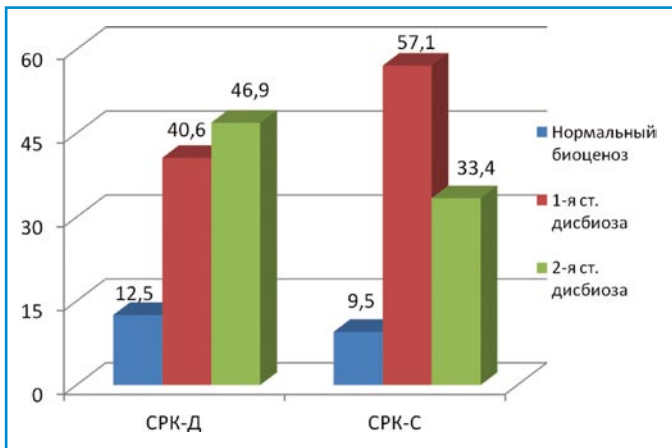
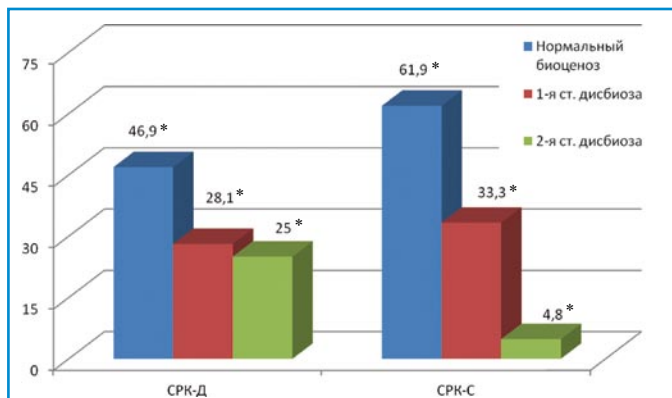


Рис. 5. Частота и характер нарушений биоценоза до начала терапии препаратом Колофорт® при разных вариантах СРК



* $p < 0,05$ достоверность показателя от исходных значений.

Рис. 6. Частота и степень нарушений биоценоза через 4 недели после завершения 12-недельного курса лечения препаратом Колофорт® при СРК

до включения в исследование и после окончания проводимой терапии. При бактериологическом исследовании кала на старте исследования у 84,5% всех пациентов с СРК были обнаружены нарушения микробного пейзажа с количественными и видовыми изменениями состава кишечной микрофлоры. При этом в группе CRK-D 1-я степень дисбиоза выявлена у 40,6% обследованных, 2-я степень дисбиоза — у 46,9%. В группе CRK-C нарушения биоценоза 1-й степени выявлены у 57,1%, 2-я степень дисбиотических расстройств регистрировались у 33,4%. Нормальные показатели микробного пейзажа регистрировались практически одинаково часто в обеих группах пациентов — у 12,5% и 9,5% пациентов соответственно (рис. 5).

При исследовании состава кишечной флоры отмечались изменения количественных показателей облигатных представителей анаэробной (бифидобактерии и лактобактерии) и аэробной флоры (*E. coli*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., грибы рода *Candida*).

После окончания терапии препаратом Колофорт® количественные показатели биоценоза толстой кишки значительно улучшились, дисбиоз 1-й и 2-й степени определялся значительно реже (рис. 6).

Результаты проведенных исследований показали, что терапия препаратом Колофорт® по схеме 4 таблетки в сутки на два приема на протяжении 12 недель обеспечивала редукцию клинических проявлений СРК с диареей и при смешанном варианте болезни, улучшала состояние биоценоза толстой кишки и способствовала повышению качества жизни по психологическим и физическим шкалам. Полученные нами результаты клинической оценки эффектов препарата Колофорт®

во многом схожи с опубликованными в литературе. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 128 пациентов с разными вариантами СРК, были продемонстрированы анальгетический и анксиолитические эффекты препарата, улучшение показателей физического и психического здоровья пациентов [26].

Выявленные позитивные изменения могут быть связаны с восстановлением регуляторного баланса в иммунной системе кишечника, обусловленным нормализацией соотношения про- и противовоспалительных цитокинов за счет модулирующих эффектов антител к ФНО-α в составе препарата Колофорт®. Оптимальное сочетание РА-АТ S100, РА-АТ ГИС и РА-АТ ФНО позволяет нормализовать нейрогуморальную регуляцию деятельности кишечника, снизить висцеральную гиперчувствительность рецепторов кишки, уменьшить болевой синдром, восстановить нарушенную моторику ЖКТ, улучшить состояние кишечного биоценоза и повысить качество жизни пациентов с СРК в целом. Результаты, демонстрирующие эффект препарата Колофорт® при СРК, сходный с пребиотическим, определяют перспективы дальнейших исследований.

Выводы

1. При синдроме раздраженного кишечника терапия препаратом Колофорт® в течение 12 недель оказывает положительное влияние на состояние пациентов с диареей и при смешанном варианте заболевания: повышается порог висцеральной чувствительности, уменьшается абдоминальная боль, нормализуется паттерн стула.
2. Колофорт® улучшает психоэмоциональное состояние пациентов при разных вариантах течения СРК, значительно повышает качество жизни по шкалам физического и психического здоровья, что, в свою очередь, мотивирует пациентов к продолжению терапии.
3. Через 4 недели после 12-недельной терапии препаратом Колофорт® выявлено улучшение показателей микробиоценоза кишечника. С 12,5% до лечения до 47% пациентов при СРК-D и от 9,5% до лечения до 62% с СРК-C возросло количество пациентов с эубиозом. Представляется целесообразным дальнейшее изучение пребиотических эффектов препарата.
4. При курсовом лечении препаратом Колофорт® не зарегистрировано нежелательных реакций, связанных с приемом препарата. ■

Литература

1. Бурулова О.Е., Козлова И.В., Мясина Ю.Н. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 2: 232–237.
2. Козлова И.В., Лахмова А.Л. Современный пациент гастроэнтерологического профиля: штрихи к клиническому портрету // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 6: 4–10.
3. Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 40: 1023–1034.
4. Koloski N., Boyce P., Jones M., Talley N. What level of IBS symptoms drives impairment in health-related quality of life in community subjects with irritable bowel syndrome? // Qual Life Res. 2012; 21: 829–836.
5. Monnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome // J. Clin. Gastroenterol. 2011; 45 (Suppl.): 98–101.
6. Bindels L.B., Dewulf E.M., Delzenne N.M. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects // Trends Pharmacol Sci. 2013; 34: 226–232.
7. Muscatello M.R., Bruno A., Scimeca G., Pandolfo G., Zoccali R.A. Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. 2014; 20: 7570–7586.
8. Berman S., Suyenobu B., Naliboff B.D. et al. Evidence for alterations in central noradrenergic signaling in irritable bowel syndrome // Neuroimage. 2012; 63: 1854–1863.
9. Ohman L., Stridsberg M., Isaksson S., Jerlstad P., Simren M. Altered levels of

- fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? // *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 440–447.
10. Козлова И.В., Мясина Ю.Н., Бадиева О.Е. Клинико-диагностическое значение содержания нейротрансмиттеров при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника // *Молекулярная медицина.* 2015; 3: 8–13.
 11. Macsharry J., O'Mahony L., Fanning A., Bairead E., Sherlock G., Tiesman J., Fulmer A., Kiely B., Dinan T.G., Shanahan F. et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome // *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43: 1467–1476.
 12. Barbara G., Wang B., Stranghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* 2007; 132: 26–37.
 13. Guilarte M., Santos J., de Torres I., Alonso C., Vicario M., Ramos L. et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum // *Gut.* 2007; 56: 203–209.
 14. Simren M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // *Gut.* 2013; 62: 159–166.
 15. Natividad J.M., Verdu E.F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications // *Pharmacol Res.* 2013; 69: 42–51.
 16. Mearin F., Perez-Oliveras M., Perello A., Vinyet J., Ibanez A., Coderch J. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study // *Gastroenterology.* 2005; 129: 98–104.
 17. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 535–544.
 18. Natividad J.M., Verdu E.F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications // *Pharmacol Res.* 2013; 69: 42–51.
 19. Tana C., Umesaki Y., Imaoka A., Handa T., Kanazawa M., Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22: 512–519.
 20. Brint E.K., MacSharry J., Fanning A., Shanahan F., Quigley E.M. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 329–336.
 21. Hyland N.P., Quigley E.M., Brint E. Microbiota host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions // *World journal of gastroenterology: WJG.* 2014; 20 (27): 8859–8866.
 22. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2006; 15: 237–241.
 23. Quigley E.M., Abdel-Hamid H., Barbara G., Bhatia S.J., Boeckxstaens G., de Giorgio R., Delvaux M., Drossman D.A., Foxx-Orenstein A.E., Guarnier F. et al. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome // *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: 356–366.
 24. Осадчук М.А. Колофор — новый препарат в терапии функциональных расстройств кишечника // *Медицинский альманах.* 2015; 1: 57–59.
 25. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Синдром раздраженной кишки, ассоциированный с дисбактериозом // *Consilium Medicum.* 2000, 2 (7). http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-07-2000/.
 26. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // *Приложение Consilium Medicum (Гастроэнтерология).* 2014; 1: 36–43.

Колофор

**комплексный лекарственный препарат
для лечения синдрома
раздраженного кишечника**

- Нормализует моторику кишечника
- Снижает интенсивность абдоминальной боли
- Нормализует стул при любой форме СРК
- Обладает стресспротекторным действием
- Оказывает противовоспалительное действие

горячая линия:
+7(495) 681-09-30
www.materiamedica.ru

реклама
РУ №006226/10

Схема приема:

курс от 1 месяца
сублингвально



**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С
ИНСТРУКЦИЕЙ, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Коррекция когнитивных расстройств с помощью ангиопротекторной терапии у лиц с хронической ишемией мозга

Е. Г. Антонен*¹, доктор медицинских наук, профессор
М. М. Кручек*, кандидат физико-математических наук
У. С. Зайцева**
Д. В. Князева**

* **ФГБОУ ВО ПГУ, Петрозаводск**

** **ОКБ на станции Петрозаводск ОАО РЖД, Петрозаводск**

Резюме. Оценена эффективность терапии больных с хронической ишемией мозга II стадии на фоне эссенциальной артериальной гипертензии II стадии, II степени, риск II (стабильное течение на фоне комбинации гипотензивных средств, дезагреганты, статины), у которых были диагностированы когнитивные расстройства с признаками депрессивных и тревожных расстройств умеренной степени.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, общемозговой синдром, когнитивные нарушения, депрессия, тревога.

Abstract. The efficiency of therapy in patients with chronic cerebral ischemia stage II against essential hypertension stage II, II degree of risk II (for stable against the background of a combination of antihypertensives, aggregation inhibitors, statins), who were diagnosed with symptoms of cognitive disorders, moderate depression and anxiety disorders, was evaluated.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cerebral syndrome, cognitive disorders, depression, anxiety.

Увеличение продолжительности жизни в Российской Федерации и в целом на планете приводит к прогрессирующему росту числа больных с острой и хронической ишемией мозга (ХИМ), что в свою очередь ведет к выраженным социальным и экономическим потерям. Этот факт особенно актуален для территорий, относящихся к Северо-Западному федеральному округу, где заболеваемость цереброваскулярной патологией превосходит аналогичные показатели в других регионах в 1,5–2 раза [1–5]. Особенностью клинической картины хронической ишемии мозга является нарастающая степень интеллектуально-мнестического дефицита, для ранней степени снижения которого характерно появление и прогрессирование симптомов тревоги и депрессии, значительно нарушающих качество жизни пациентов [6–9], а у 5–20% пожилых лиц с сосудистыми заболеваниями головного мозга диагностируется уже деменция [2, 5, 10].

Ведущей причиной развития ХИМ является артериальная гипертензия (АГ) [11]. В то же время сама АГ является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений во всех возрастных группах. Причем у лиц, длительно страдающих АГ, когнитивные нарушения средней степени выраженности и деменция развиваются чаще, чем у лиц, имеющих нормальные показатели цифр артериального давления. Коморбидность АГ, когнитивных нарушений, тревожно-депрессивных расстройств, сопровождающихся огромным числом полиморфных общемозговых жалоб, а также жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, нарушений формулы сна и других состояний, вынуждает обращаться этих больных к разным специалистам [12].

Врачи различного медицинского профиля, основываясь на результатах клинического осмотра и дополнительных методов диагностики, назначают собственное лечение, что приводит к полипрагмазии и нередко обуславливает снижение приверженности пациентов с ХИМ к лечению, ухудшая течение симптомов заболевания. Отсутствие

адекватной комплексной коррекции как причин, так и патогенетических механизмов развития ХИМ, неуклонно прогрессирующий характер заболевания ведут к неизбежному нарастанию степени дезадаптации пациентов в социальной и бытовой среде и их инвалидизации из-за развития деменции, депрессии [2, 5, 6–10]. Поэтому в задачу практикующего врача входит подбор такого лекарственного препарата, который бы обеспечил коррекцию сразу нескольких патогенетических механизмов развития ХИМ, симптомов заболевания, повышая приверженность пациентов к лечению.

В качестве препаратов выбора, в случаях наличия коморбидности клинических заболеваний и синдромов у больных с ХИМ, могут быть использованы антагонисты серотониновых рецепторов, с учетом их поликомпонентного действия [13–28].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности препарата Дузофарм при лечении больных с хронической ишемией мозга II стадии на фоне эссенциальной артериальной гипертензии.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие больные в возрасте от 45 до 70 лет с хронической ишемией мозга (ХИМ II стадии, n = 20), развившейся на фоне эссенциальной АГ II стадии, II степени, риск II, предъявлявшие общемозговые жалобы, в клинической картине которых регистрировали синдром нарушения высших психических функций, а также рассеянную очаговую неврологическую симптоматику, с преобладанием неврологических симптомов в одном из сосудистых бассейнов головного мозга. В группе наблюдения одинаково часто встречались пациенты, у которых ХИМ II стадии протекала на фоне преобладания дефицита кровоснабжения как в каротидном (правый, левый), так и вертебрально-базиллярном бассейнах (p > 0,05). Клиническое представление о пациенте подтверждали результатами лабораторных (клинический анализ крови, липидный спектр, уровень глюкозы в крови) и нейрофункциональных методов исследования (электроэнцефалография, реоэнцефалография, триплексное сканирование брахиоцефальных и мозговых артерий (Logiq3-Expert, GE; США, 2007), электрокардиография); учитывали результаты клинических

¹ Контактная информация: aanto@onego.ru

осмотров специалистов (окулист, терапевт, эндокринолог и др.) и магнитно-резонансной томографии головного мозга [29–31]; нейропсихологического тестирования (шкала минимальной мозговой дисфункции — MMSE, Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA-тест), госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТДт, ШТДд соответственно), неспецифический опросник качества жизни пациента (SF-36)) [32, 33].

Терапия эссенциальной АГ была ранее скорректирована терапевтом или кардиологом, включала комбинацию гипотензивных средств, антиагреганты, статины и в течение всего периода лечения не изменялась. Исследование продолжалось 3 месяца (4 осмотра: исходный, на 4-ю, 8-ю недели терапии при достижении дозы препарата 200 и 600 мг, 4 недели после окончания терапии (на 12-ю неделю) амбулаторного наблюдения — 1–4 визит (B1–B4) соответственно). Группу наблюдения разделили на две подгруппы (однородные по половозрастному составу). Пациентам одной подгруппы назначали Дузофарм (нафтидрофурил) в суточной дозе 200 мг ($n = 9$), другой — 600 мг ($n = 11$) трехкратно в сутки (через 5–6 часов после очередного приема препарата; во время или после еды) после оформления добровольного информированного согласия. Дозу препарата титровали (по нарастающей) постепенно, в течение одной недели (учет визитов происходил после достижения этого этапа). Пациент в любой момент мог быть выведен из исследования по состоянию здоровья, непреодолимым нежелательным реакциям от препарата, личной недисциплинированности (несоблюдение графика визитов, дозировки препарата; в нашем исследовании — $n = 9$, которые не вошли в основную группу).

Эффективность лечения оценивалась по результатам клинического наблюдения, балльной оценки (набор шкал). В ходе исследования учитывались переносимость и безопасность препарата: использовали учет всех вновь возникающих жалоб и симптомов, патологических изменений в клинических и лабораторных показателях (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), Ps, электрокардиограмма (ЭКГ), биохимических показателей крови — уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина).

Критериями исключения из участия в программе были: возраст моложе 45 или старше 70 лет, беременность или лактация, перенесенные ранее острые нарушения мозгового кровообращения, травматические, воспалительные, объемные (опухоли) заболевания головного мозга со стойким неврологическим дефицитом или деменцией, выраженные когнитивные нарушения (значение по MMSE — менее 24 баллов), острый коронарный синдром, выраженная хроническая сердечная недостаточность II, III и IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA)), ишемическая болезнь сердца с нарушением сердечного ритма (тахикардия), АВ-блокада, прием бета-адреноблокаторов и других антиаритмических препаратов (из-за увеличения Дузофармом выраженности отрицательных кардиотропных эффектов), артериальная гипотония, склонность к синкопам, эпилепсия и судорожный синдром, психические заболевания, требующие постоянного приема психоактивных препаратов, хроническая почечная недостаточность III ст., высокие исходные показатели трансаминаз, креатинина, проведение пациенту парентерального лечения растворами, содержащими ионы кальция, применение ноотропных и вазодилатирующих лекарственных препаратов в период наблюдательной программы и за месяц до включения в группу наблюдения, злоупотребление алкоголем или психоактивными препаратами [13].

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 с применением непараметрического дисперсионного анализа (метод Фридмана: проверялась нулевая гипотеза об отсутствии различий связанных групп), знакового рангового критерия Вилкоксона, непараметри-

ческого корреляционного анализа Спирмена [34]. Статистический материал нормально распределенных признаков представлен средними значениями и стандартным отклонением признаков ($M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение), коэффициентом корреляции (r); уровень достоверности различий соответствовал — $p < 0,05$ — $p < 0,001$.

Результаты исследования

Клиническую группу составили пациенты, получившие полный курс лечения Дузофармом. Средний возраст пациентов составил — $55,9 \pm 9,4$ года; преобладали мужчины ($n = 15$; 75%). Длительность эссенциальной АГ в среднем составила $13,2 \pm 7,9$ года, хронической ишемии мозга — $5,7 \pm 1,7$ года (средние показатели пульса — $72,3 \pm 6,5$ удара в минуту, систолическое артериальное давление — $131,2 \pm 9,4$ мм рт. ст., диастолическое артериальное давление — $82,6 \pm 6,6$ мм рт. ст.). Показатели пульса, АД, ЧСС в течение всего исследования не выходили за пределы начальных значений (в 95% случаев).

Исходно у всех пациентов при опросе выявляли общемозговые жалобы на снижение памяти (90%; $n = 18$), несистемное головокружение и шаткость при ходьбе (85%; $n = 17$), периодическую головную боль чаще диффузного характера, связанную с эмоциональной или физической нагрузкой (80%; $n = 16$), повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта (65%; $n = 13$), нарушение формулы сна, шум в голове или ушах (по 60%; $n = 12$). Среди очаговой неврологической симптоматики преобладали глазодвигательные нарушения (85%), мозжечковый (75%), псевдобульбарный (65%), пирамидный (50%) синдромы.

Всем пациентам была проведена оценка высших психических функций и эмоционального состояния. По результатам скрининга когнитивных функций у пациентов с ХИМ II ст. при первом визите удалось выявить когнитивные нарушения легкой и умеренной степени. Так, исходный балл по MMSE составил $26,5 \pm 1,1$ балла, по MoCA-тесту — средний показатель соответствовал $24 \pm 1,2$ балла.

По результатам тестирования всей группы при B1 было установлено, что средние показатели исходного состояния пациентов соответствовали клинически выраженной депрессии и тревоге $11,5 \pm 5,5$ балла и $10 \pm 5,4$ балла по ГШТДд/т соответственно). В связи с большим разбросом показателя стандартного отклонения провели тщательный анализ всей группы наблюдения. Анализ полученных результатов выявил, что при B1 в 35% случаев ($n = 7$) по шкале ГШТДд/т — значения имели нормальные показатели (2–7 балла) и в 15% случаев ($n = 3$) по шкале ГШТДд/т пациенты набирали 9–10 баллов, что указывало на субклиническую степень выраженности синдромов. В остальных случаях (50%) при B1 регистрировали клинически значимые тревогу и депрессию.

На фоне проведенного лечения Дузофармом отмечалась достоверная динамика исходных результатов. Так, на фоне лечения выявили рост когнитивных функций у всех пациентов. Так, по результатам MoCA-теста суммарный балл достоверно повышался от визита к визиту (B1–B3) ($p < 0,001$), а по MMSE — достоверное улучшение и дальнейшее прогрессирование эффекта зарегистрировано лишь спустя 8 недель. Отмечена зависимость между длительностью приема Дузофарма и возрастающим уровнем баллов по MoCA-тесту ($r = 0,8$; $p < 0,001$) на всех этапах исследования и по MMSE между B1 и B3 ($r = 0,7$; $p < 0,05$; здесь и далее r — коэффициент корреляции Спирмена). Достоверной разницы между уровнем показателей при B3 и B4 не установлено ($p > 0,05$), что указывает на стойкое сохранение действия препарата и после прекращения его приема. Необходимо отметить, что указанные положительные результаты лечения зарегистрированы при получении пациентами суммарной суточной дозы Дузофарма — 600 мг ($p < 0,001$), при более низкой дозе (200 мг) достоверной разницы по результатам тестирования (MoCA-тесту, MMSE) не выявили ($p > 0,05$).

На фоне терапии Дузофармом уже к В2 уменьшились жалобы на нарушение формулы сна (40%; $n = 8$), а также на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта (35%; $n = 7$). Спустя месяц терапии Дузофармом значимо изменилась структура общемозгового синдрома: значительно снизились количество и частота жалоб на снижение памяти (65%), несистемное головокружение и шаткость при ходьбе (60%), периодическую головную боль, чаще диффузного характера, связанную с эмоциональной или физической нагрузкой (35%), повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта (40%), нарушение формулы сна (50%), шум в голове или ушах (55%) ($p < 0,01$). Кроме того, уменьшилась частота возникновения общемозговых жалоб (один или несколько раз в месяц).

На фоне терапии Дузофармом исходный высокий суммарный балл по шкале ГШТД существенно снизился уже к 4-й неделе (В2) терапии ($p < 0,01$), и лишь в 15% случаев регистрировали субклиническую депрессию и тревогу. Динамика наблюдения за эффективностью терапии от визита к визиту с помощью метода попарного сравнения групп дала значимые отличия в паре В1–В2 и В2–В3 ($p < 0,01$). При оценке выраженности депрессии и тревоги регресс выявленных синдромов был зарегистрирован у всех пациентов ко 2-му месяцу (В3) лечения (см. диаграмму 3). Отмечена зависимость между длительностью приема Дузофарма и уменьшающимся числом баллов по ГШТД на всех этапах (В1–В3; $r = 0,25$; $p < 0,05$). Достоверной разницы между В3–В4 по результатам тестирования по шкале ГШТД не зарегистрировано. Таким образом, можно утверждать, что курс терапии Дузофармом в течение 8 недель формирует стойкое улучшение самочувствия пациентов с ХИМ II ст. Оценка влияния дозы Дузофарма на выраженность тревоги и депрессии у пациентов с ХИМ II ст. показала, что препарат одинаково эффективен как в малых (200 мг), так и в больших (600 мг) дозах ($p > 0,05$), с сохранением клинического эффекта в течение месяца и после отмены препарата.

За эффективность действия Дузофарма говорит и тот факт, что после прекращения лечения регистрировали отсутствие достоверных различий между результатами исследования, полученными при В3 и В4 (4 недели спустя после отмены препарата) ($p > 0,05$).

Анализ физического и психического состояния пациентов с ХИМ II ст., проведенный на основе неспецифического опросника качества жизни пациента (SF-36) [33], показал, что настоящее физическое состояние и болевой синдром лишь частично ограничивали выполнение таких физических нагрузок, как, например, самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей; в умеренной степени — профессиональную деятельность, выполнение будничных обязанностей. Исходный уровень показателя оценки общего состояния своего здоровья (General Health; GH) и перспектив к лечению соответствовал средним значениям. Пациенты до лечения отмечали снижение своей жизненной активности (ощущение утомленности, бессилия было значимо для пациентов). Кроме того, грубых расстройств психического здоровья, по оценке самих пациентов с ХИМ II ст., также выявить не удалось. Так, по SF-36 регистрировали лишь умеренную степень ограничения социальных контактов в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния. Причем эмоциональное состояние у большинства пациентов значимо не затрудняло выполнение ни профессиональной, ни какой-либо другой повседневной деятельности. Однако свое психическое здоровье пациенты оценили как пониженное из-за наличия у них тревожных переживаний и преобладания отрицательных эмоций.

На фоне терапии Дузофармом состояние физического и психического здоровья пациентов с ХИМ II ст. прогрессивно улучшалось от визита к визиту, причем наибольшие показатели зарегистрированы к третьему месяцу терапии препаратом ($p < 0,01$; $r = 0,59$). Анализ влияния дозы препарата на состояние физического и психического здоровья пациентов показал, что физическое состояние здоровья

достоверно улучшалось в случаях, когда пациенты получали препарат в дозе 600 мг ($p < 0,05$). На изменение показателя физического здоровья в большей степени повлияли такие показатели, как снижение уровня болевого синдрома и повышение показателя физической функциональной активности, в большей степени за счет уменьшения дискоординаторных расстройств, а также за счет увеличения скорости психических реакций, что значимо улучшило ролевое функционирование пациентов в социальной сфере и быту. Кроме того, возросла вера пациентов в эффективность лечения. На психическое состояние здоровья пациентов оказывали все используемые дозы (200 мг и 600 мг) Дузофарма ($p < 0,05$; $r = 0,25$ и $r = 0,5$ соответственно), причем значимое улучшение своего самочувствия пациенты отмечали уже ко второму визиту. На фоне терапии у пациентов возросла самооценка своей жизнеспособности, что способствовало повышению влияния эмоционального состояния на ролевое функционирование не только в бытовых условиях, но и улучшило социальную адаптацию пациентов с ХИМ II ст., уменьшилось количество тревожных переживаний, нормализовался сон, повысилось настроение.

На начальном этапе лечения Дузофармом у пациентов (в 10% случаев; $n = 2$; суммарная суточная доза — 600 мг, в 3 приема) возникли жалобы на эпизодическое несистемное головокружение и общую слабость, которые прошли уже к В2, на фоне коррекции дозы препарата — уменьшения до 400 мг в сутки с сохранением частоты приема. И еще в 5% случаев ($n = 1$) терапия Дузофармом была прекращена по причине появления таких же симптомов, сопровождающихся артериальной гипотонией, усилением головной боли, шаткости при ходьбе. Уменьшение дозы препарата — до 400 мг, 300 мг, 200 мг не дало положительного эффекта ни в отношении жалоб, ни в отношении статуса пациента, и препарат решено было отменить.

Изменений показателей активности АЛТ, АСТ, креатинина на протяжении всего периода лечения ни у одного пациента зарегистрировано не было ($p > 0,05$).

Обсуждение полученных результатов

Анализ клинического состояния у пациентов с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II ст., риск II после проведенного лечения нафтидрофурилом (препарат Дузофарм) в течение трех месяцев показал эффективность действия препарата как в отношении их физического, так и психического здоровья ($p < 0,01$). Отмечено значительное влияние Дузофарма на общемозговой синдром, когнитивные функции, эмоциональное состояние пациентов [23].

Так, в структуре общемозгового синдрома при ХИМ II стадии на фоне терапии Дузофармом выявлено достоверное снижение частоты возникновения у пациентов головной боли и несистемного головокружения (на 45% и 25% соответственно), на фоне регресса (на 45%) жалоб астенического характера (повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта), нарушение сна (на 10%) ($p < 0,01$). На фоне первых двух месяцев терапии Дузофармом значимо возросла социальная адаптация пациентов с ХИМ II ст., прошли тревожные переживания, улучшился сон, повысилось настроение, что совпадает с ранее проведенными исследованиями [24]. Отмечена зависимость между длительностью приема Дузофарма и регрессом симптомов тревоги и депрессии в первые два месяца терапии ($r = 0,25$; $p < 0,05$).

На фоне лечения Дузофармом выявили рост когнитивных функций у всех пациентов с ХИМ II ст. [17]. Отмечена зависимость между длительностью приема Дузофарма и возрастающим уровнем баллов при нейропсихологическом тестировании на всех этапах исследования (до $r = 0,8$; $p < 0,01$). Высокая эффективность Дузофарма в отношении когнитивных нарушений уже спустя месяц терапии препаратом скорее всего связана с тем, что жалобы «когнитивного» характера в 35% случаев у пациентов с ХИМ II стадии были связаны не столько с их когнитивным снижением, а сколько с их эмоциональным состоянием.

нием. Ранее было установлено, что у больных с ХИМ в 74,3% случаев выявляются расстройства тревожно-депрессивного спектра, вследствие выраженной алекситимии и повышенной напряженности психологических защит [35–37], тем более что на этапах предыдущего наблюдения за пациентами с ХИМ нами было подтверждено наличие сопутствующей психической патологии в виде тревожных расстройств (по типу смешанного тревожного и депрессивного расстройства — в 24% случаев), расстройств адаптации (в виде кратковременной депрессивной реакции — в 21% случаев) и соматоформной вегетативной дисфункции (в 35% случаев) [35]. В нашем исследовании достоверное влияние Дузофарма на показатели тревоги и депрессии выявлено именно в первый месяц терапии. При этом на фоне достигнутой нормализации эмоционального состояния и поведенческих реакций у пациентов с ХИМ дальнейшая терапия Дузофармом продолжала улучшать их когнитивные функции от визита к визиту, что подтверждает эффективность действия препарата, в том числе именно в отношении когнитивных расстройств. Более того, эффективность терапии Дузофармом в отношении функциональных показателей когнитивных функций при деменции различной этиологии (сосудистая, смешанная, старческая, неясной этиологии, при болезни Альцгеймера) доказана в ранее проведенных клинических исследованиях [26–28, 38]. Кроме того, доказана эффективность Дузофарма в предотвращении прогрессирования сосудистой деменции [27, 39]. Положительные эффекты Дузофарма при коррекции симптомов деменции различной этиологии связаны со способностью препарата предотвращать развитие повреждения мозга, вызванного ишемией.

По своему основному механизму действия Дузофарм относится к селективным ангиопротекторам, так как целенаправленно устраняет вазоспастические и тромбогенные реакции в участках сосудов, неблагополучных с точки зрения целостности эндотелиального слоя или атероматозного поражения. Такое направленное антиишемическое действие возможно благодаря уникальному механизму действия препарата — блокаде специфических рецепторов серотонина 5HT₂. Эти рецепторы, находясь в стенках сосудов и тромбоцитах крови, ответственны за проявление негативных сосудистых реакций, опосредуемых серотонином, активно высвобождающимся из тромбоцитов в участках сосудистой патологии. Сосудистый серотонин, активируя рецепторы 5HT₂, превращается в мощный патогенный фактор, индуцирующий локальную вазоконстрикцию и тромбоцитарный сдвиг и усугубляющий ишемию в тканях, питаемых сосудами, вовлеченными в патологический процесс. Дузофарм, блокируя рецепторы 5HT₂, выключает их из реакции формирования сосудистых реакций серотонина, ликвидируя вазоконстрикцию и тромбоцитарный сдвиг, тем самым восстанавливая нарушенное кровоснабжение зон ишемии. Яркое антиишемическое действие дополняется у Дузофарма медиаторным эффектом: являясь препаратом, затрагивающим серотонинергические медиаторные процессы в головном мозге, Дузофарм косвенно активирует и холинергические зоны [14]. Синергизм вазоактивного и нейромедиаторного действия служит причиной яркого клинического эффекта, позволяющего уже на начальных этапах терапии зарегистрировать достоверный и выраженный противотревожный, антиастенический и антидепрессивный эффекты, а немного позднее — неуклонно нарастающее ноотропное действие терапии. Следует отдельно отметить такие эффекты терапии Дузофармом, как достоверное снижение вязкости и улучшение эластичности цельной крови, удлинение мембранной текучести эритроцитов, улучшение индуцированного теста тромбоцитарной агрегации (причем взаимодействие с ацетилсалициловой кислотой значительно снижает агрегацию тромбоцитов [14–16]). Эти эффекты также вносят существенный вклад в эффективное воздействие на патогенетические механизмы развития ХИМ [17]. Дузофарм обладает и прямым ангиопротекторным действием, индуцируя фермент синтазу оксида азота типа II, приводит к заметному повышению синтеза оксида азота,

что, в свою очередь, также способствует устранению вазоспазма и ингибированию агрегации тромбоцитов [18–21]. В связи с этими данными, а также основываясь на результатах приведенного клинического наблюдения, существуют веские основания утверждать, что введение в терапию ХИМ на фоне АГ Дузофарма с учетом его ангиопротекторного действия особенно актуально, так как именно у лиц с АГ установлено нарушение продукции оксида азота [22].

Анализ влияния дозы препарата на состояние физического и психического здоровья пациентов показал, что физическое и психическое состояние здоровья достоверно улучшалось в случаях, когда пациенты получали препарат в дозе 600 мг (400 мг в 10% случаев) ($p < 0,05$), что совпадает с ранее проведенными исследованиями, в которых оценивалась суточная доза Дузофарма (400 мг, 600 мг) по сравнению с плацебо при лечении больных с сосудистой деменцией [26]. На изменение показателя физического здоровья в большей степени повлияли такие показатели, как снижение уровня болевого синдрома и повышение показателя физической функциональной активности (до 70%), главным образом — за счет уменьшения дискоординаторных расстройств (уменьшение на 25%), а также за счет увеличения скорости и качества психических реакций, кроме того, возросла вера пациентов в эффективность лечения. В то же время на эмоциональное состояние оказывали все используемые дозы (200 мг, 600 мг) Дузофарма ($r = 0,25$ $p < 0,05$), причем значимое улучшение своего самочувствия пациенты отмечали уже ко второму визиту.

В 15% случаев лечения Дузофармом в суммарной суточной дозе 600 мг (в 3 приема) у пациентов с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II ст., риск II, получавших одновременно комбинированную гипотензивную терапию, антиагреганты и статины, развились нежелательные лекарственные реакции. Так, в двух случаях, когда пациенты получали суммарную суточную дозу — 600 мг (в 3 приема), возникли жалобы на эпизодическое несистемное головокружение и общую слабость (10% случаев), которые прошли на фоне уменьшения дозы препарата до 400 мг в сутки с сохранением частоты приема. В 5% случаев терапия Дузофармом была прекращена по причине появления таких же жалоб, но сопровождающихся артериальной гипотонией, усилением головной боли, шаткости при ходьбе, и предпринятое последовательное уменьшение дозы препарата до 400 мг, 300 мг, 200 мг не дало положительного эффекта ни в отношении жалоб, ни в отношении статуса пациента. Связано ли появление этих нежелательных явлений собственно с приемом Дузофарма, либо с комбинацией его с другими средствами, которые принимал пациент, либо с другими причинами, в нашем исследовании выяснить не удалось, в связи с редкостью возникновения подобных состояний и небольшой выборкой исследования. В ранее проведенных исследованиях указывается, что препарат хорошо переносится пожилыми пациентами и не влияет на уровень систолического и диастолического давления [14]. В других исследованиях при лечении сосудистой деменции Дузофармом показано улучшение когнитивных и общих функций при хорошей переносимости препарата [27, 40].

Несмотря на то, что в начале лечения Дузофармом в 15% случаев регистрировали кратковременные нежелательные явления, в 95% случаев терапия препаратом была продолжена, что указывает на высокую приверженность к проводимой терапии.

Диспептических явлений, ранее указанных в литературе, изменений показателей активности АЛТ, АСТ, креатинина на протяжении всего периода лечения нами не зарегистрировано ($p > 0,05$) [40]. Это, скорее всего, связано с четким отбором пациентов для назначения препарата, титрованием дозы препарата, а также строгим соблюдением режима приема Дузофарма.

Выводы

1. Селективный блокатор рецепторов серотонина класса 5HT₂ — Дузофарм в дозе 600 мг в сутки в течение 8 недель улучшает

физическое, психическое здоровье пациентов (по SF-36; $r = 0,5$; $p < 0,01$) с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II степени, риск II, изменяя структуру общезлового синдрома (жалобы на): снижение памяти (на 25%), несистемное головокружение и шаткость при ходьбе (на 25%), периодическую головную боль (на 45%), повышенную утомляемость, снижение работоспособности, чувство общего дискомфорта (на 45%), нарушение формулы сна (на 10%) ($p < 0,01$).

2. Терапия Дузофармом в течение 8 недель в дозе 600 мг нормализует когнитивные функции у лиц с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II степени, риск II ($p < 0,01$), отмечена зависимость между длительностью приема препарата и увеличивающимся числом баллов по MMSE ($r = 0,7$), MoCA-тесту ($r = 0,8$; $p < 0,01$).
3. Терапия Дузофармом в течение 8 недель в дозе 200 мг в сутки полностью нивелирует синдромы тревоги и депрессии ($r = 0,25$; $p < 0,05$).
4. Курс терапии Дузофармом в течение 8 недель обеспечивает как стойкое стабильное сохранение когнитивных функций, так и подавление симптомов тревоги и депрессии, с сохранением клинического эффекта спустя месяц после прекращения приема препарата ($p < 0,05$).
5. В структуре нежелательных эффектов от терапии Дузофармом (в 15% случаев) в дозе 600 мг в сутки в сочетании с гипотензивной терапией, ацетилсалициловой кислотой и статинами зарегистрированы: эпизодическое несистемное головокружение, общая слабость, проходящие на фоне снижения дозы до 400 мг в сутки (в 10% случаев), а также артериальная гипотония и усиление головной боли, шаткость при ходьбе при отсутствии эффективности коррекции дозы (в 5% случаев).
6. Высокая эффективность и переносимость селективного блокатора рецепторов серотонина класса 5HT₂ — Дузофарма определила высокую приверженность пациентов к лечению (95%).

Заключение

Проведенное исследование показало, что селективный блокатор рецепторов серотонина класса 5HT₂ — Дузофарм в дозе 600 мг в сутки в течение 8 недель высокоэффективен для коррекции общезловых жалоб, изменений когнитивных функций, оцененных при нейропсихологическом тестировании, у лиц с ХИМ II стадии на фоне эссенциальной АГ II степени, риск II с признаками клинически выраженных синдромов депрессии и тревоги ($p < 0,01$). Отмечена высокая степень зависимости между длительностью приема Дузофарма (8 недель) и улучшением клинического состояния пациентов на всех этапах исследования (до $r = 0,8$; $p < 0,01$). Полный регресс симптомов тревоги и депрессии возникает к 8-й неделе терапии Дузофармом в дозе 200 мг в сутки ($r = 0,25$; $p < 0,05$). В связи с небольшим количеством нежелательных лекарственных реакций, возникших в ходе терапии, в виде артериальной гипотонии и шаткости при ходьбе (в 15%), несистемного головокружения, общей слабости, регрессировавших на фоне снижения дозы до 400 мг в сутки (в 10% случаев) препарат Дузофарм способствует формированию высокой приверженности (в 95%) к проводимой терапии. В свою очередь, высокая эффективность, переносимость селективного блокатора рецепторов серотонина класса 5HT₂, способность одновременно воздействовать на несколько наиболее важных патогенетических механизмов и клинических проявлений ХИМ, а также приверженность пациентов к терапии этим препаратом позволяют рекомендовать Дузофарм к более широкому использованию в неврологической практике (ангионеврологии). ■

Литература

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2000. 328 с.
2. Кузьменко В. М. Распространенность и некоторые особенности профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц разного возраста // Пробл. старения и долголетия. 151; 2001, т. 10, № 4. С. 401–409.
3. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2001. 240 с.
4. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / Под ред. В. И. Скворцовой. М.: Литтерра, 2008. 192 с.
5. Wesnes K. A., Harrison J. E. The evaluation of cognitive function in the dementias: methodological and regulatory considerations // Dialogues Clin. Neurosci. 2003. V. 5. P. 77–88.
6. Камчатнов П. Р., Воловец С. А., Кабанов А. А., Кузин В. М. Дисциркуляторная энцефалопатия — эмоциональные расстройства и их коррекция // РМЖ. 2005. Т. 13. № 22. С. 1513–1517.
7. Левин О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 40–46.
8. Воробьева О. В. Депрессия как фактор, сопутствующий цереброваскулярной болезни // Consilium Medicum. 2008. т. 9, № 2, с. 129–132.
9. Яхно Н. Н., Захаров В. В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. 2002, т. 10, № 12–13, с. 539–542.
10. Табеева Г. Р., Азимова Ю. Э. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте. Практическое руководство для врачей // Практическая медицина. 2010. С. 1–56.
11. Скворцова В. И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 2. С. 5–11.
12. Пшеничкова М. Г. Феномен стресса, эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение) // Пат. физиология и экспериментальная терапия. 2001. № 1. С. 26–31.
13. Vidal 2013. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России под редакцией Т. Ващенко, Е. Языниной. Из-во ЮБМ Медика Рус, 2013.
14. Leonardi-Bee J., Steiner T., Bath-Hextall F. Naftidrofuryl for acute stroke // Cochrane Database Syst Rev. 2007, Apr 18; (2): CD005478.
15. Le Devehat C., Khodabandehlou T., Mosnier M. Effect of naftidrofuryl on platelet aggregation in plasma from aspirin treated patients: an in vitro study // Clin Hemorheol Microcirc. 2000; 22 (3): 197–204.
16. Koltringer P., Langsteger W., Reisecker F., Eber O. Effect of naftidrofuryl on viscoelasticity, thrombocyte aggregation and erythrocyte fluidity of blood // Vasa. 1992; 21 (4): 411–414.
17. Janssens D., Delaive E., Houbion A., Eliaers F., Remacle J., Michiels C. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells // Br J Pharmacol. 2000 Aug; 130 (7): 1513–1524.
18. Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J. Naftidrofuryl for dementia // Cochrane Database Syst Rev. 2011, Dec 7; (12): CD002955. DOI: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.
19. Maloteaux J. M. Biochemical and physiological evidences for antiserotonergic properties of naftidrofuryl // Arzneimittel-forschung. 1986; 36: 1194–1198.
20. Davis P. T. G., Steiner T. J. Effect of naftidrofuryl on human platelet behaviour and evidence for a selective inhibition of 5-HT₂ receptors // New Trends Clin Neuropharmacol. 1988: 111–115.
21. Laponcin-Lafitte M., Grosdemouge Ch., Roy-Billon C., Du-terte D., Rapin J. R. Effects of naftidrofuryl on cerebral hemodynamics, metabolism and function after a retracted ischaemia // Arch Int Pharmacodyn. 1982: 260: 218–229.
22. Лямина Н. П., Сенчихин В. Н., Покидышев Д. А., Манухина Е. Б. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод коррекции // Кардиология. 2001. № 9. С. 17–21.
23. Sternitzky R., Kessler H., Mrowietz C., Pindur G., Jung F. Effect of naftidro-

- furyl on intramuscular partial oxygen pressure (pO₂) prior to, during and after physical load on the treadmill in apparently healthy subjects // Clin Hemorheol Microcirc. 2002; 27 (3–4): 185–191.
24. Boeijinga P.H., Nedelec J.F., Demazieres A., Souan M.L., Gamand S., Gilles C., Parot P., Staner L., Luthringer R., Macher J.P. Characterization of the CNS effects of naftidrofuryl (Praxilene) by quantitative EEG and functional MRI: a study in healthy elderly subjects // Neuropsychobiology. 2003; 48 (3): 160–168.
 25. Janssens D., Delaive E., Houbion A., Eliaers F., Remacle J., Michiels C. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells // Br J Pharmacol. 2000 Aug; 130 (7): 1513–1524.
 26. Moller H.J., Hartmann A., Kessler C., Rainer M., Brown T., Gamand S., Leher P. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2001 Dec; 251 (6): 247–254.
 27. Emeriau J.P., Leher P., Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial // Clin Ther. 2000 Jul; 22 (7): 834–844.
 28. Marconi A., Darquenne S., Boulmerka A., Mosnier M., D'Alessio P. Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide // Free Radic Biol Med. 2003, Mar 1; 34 (5): 616–625.
 29. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скородец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман (ред.). М., 2003. С. 231–302.
 30. Маркин С.П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга // Русский медицинский журнал. 2010. № 6. С. 1–7.
 31. Араблинский А.В. и др. Нейровизуализационные маркеры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии. ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия // Russian electronic journal of radiology (REJR). 2014. Т. 4. № 1. С. 24–33. URL: www.rejr.ru (http://www.rejr.ru/volume/13/Arablinskiy.pdf).
 32. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 315 с.
 33. Ware J.E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view // BMJ. 1993; 306: 1429–1430.
 34. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
 35. Антонен Е.Г. и др. Взаимосвязь акцентуаций характера с уровнем церебральной гемоперфузии у лиц зрелого возраста в дебюте хронической ишемии мозга // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2014. № 1. С. 45–54.
 36. Антонен Е.Г. и др. Психопатологические расстройства у лиц с доклинической стадией недостаточности мозгового кровообращения // Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 2. С. 10–13.
 37. Петрова Н.Н. и др. Психические расстройства у неврологических больных // Журнал неврологии и психиатрии. 2006. № 7. С. 20–23.
 38. Hulot T., Gamand S., Dupain T., Ahtoy P., Bromet M. Influence of age on the pharmacokinetics of naftidrofuryl after single oral administration in elderly versus young healthy volunteers // Arzneimittelforschung. 1998 Sep; 48 (9): 900–904.
 39. Yesavage J.A., Tinklenberg J.R., Hollister L.E., Berger P.A. Effect of naftidrofuryl on lactate and pyruvate in the cerebrospinal fluid of patients with senile dementia // J Am Geriatr Soc. 1982; 30: 105–108.
 40. De Backer T., Vander Stichele R., Leher P., van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data // BMJ. 2009; 338 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b603 (Published 10 March 2009).

ДУЗОФАРМ

нафтидрофурил

ВОССТАНАВЛИВАЕТ КРОВОТОК В ЗОНАХ ИШЕМИИ

УСТРАНЯЕТ

- ✓ АНГИОСПАЗМ
- ✓ ПОВЫШЕННУЮ ВЯЗКОСТЬ КРОВИ

УЛУЧШАЕТ

ОКСИГЕНАЦИЮ ЗОН ИШЕМИИ

ОКАЗЫВАЕТ

- ✓ АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ
- ✓ НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТЫ

НОВЫЙ КЛАСС

АНТИИШЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ:
БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ
СЕРОНИНА ТИПА 5HT₂





НОВЫЕ
УПАКОВКИ
№60 и №90



Excellence is in idea

115093, Москва, ул. Павловская, д. 6
Тел.: +7 (495) 980-95-15
www.eskopharm.ru

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	12.04–25.04	0,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	25.04–24.05	1 мес
Ревматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	11.05–07.06	1 мес
Современные вопросы ревматологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	26.05–23.06	1 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии) (выездной)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	06.04–19.05	1,5 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	16.05–27.06	1,5 мес
Лазерология в акушерстве и гинекологии	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии с/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	25.04–21.06	2 мес
Фармакотерапия в гастроэнтерологии	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	11.04–11.05	1 мес
Современные методы лечения инфекционных и неинфекционных болезней ногтей и кожи стоп	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи, клинические микологи	04.04–15.04	0,5 мес
Актуальные вопросы неврологии в амбулаторной практике	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	11.04–11.05	1 мес
Дерматовенерология	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	18.04–01.06	1,5 мес
Терапия	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терапевты	04.05–30.06	
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	08.04–06.05	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	14.04–13.05	1 мес
Нефрология	РМАПО, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	18.04–17.05	1 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.05–31.05	1 мес

По техническим причинам в № 3 2016 в статье «Сахарный диабет и сердечная недостаточность» (И. В. Друк, О. Ю. Кореннова) на стр. 13 допущена опечатка. Вместо «тиазолидионы» следует читать: «ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ». Редакция приносит свои извинения.

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 04 (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 _____

Форма № ПД-4

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

Эуфорбиум КОМПОЗИТУМ

Комплексная терапия ринитов и синуситов



Регистрационное удостоверение П №011684/01 Реклама



Назальный спрей **Эуфорбиум композитум** обладает доказанным действием при ринитах (в том числе, аллергических) и синуситах различного генеза.

Благодаря своим натуральным компонентам растительного и минерального происхождения, препарат восстанавливает функции слизистых, купирует симптомы заболевания и оказывает противовирусное действие на РС-вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Не уступая по действенности симпатомиметикам¹, **Эуфорбиум композитум** имеет оптимальную переносимость, может назначаться детям с 4 лет и приниматься длительное время, не вызывая синдрома отмены.

При появлении первых симптомов ринита и заложенности носа рекомендуется применять спрей **Эуфорбиум композитум** по 1-2 впрыскивания в каждую ноздрию 3-5 раз в сутки. Для детей дозировка – по 1 впрыскиванию 3-4 раза в день.

1. Ammerschläger H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2005;12:24-31.

ARNEBIA

www.arnebia.ru

-Heel

www.heel.com