

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 4 2017

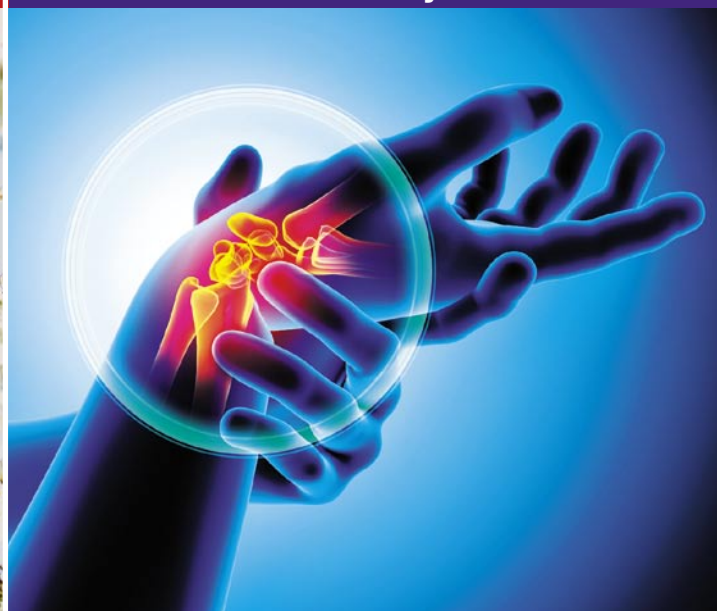
Симпозиум



АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- Папилломавирусная инфекция
- Хроническая спонтанная крапивница
- Атопический дерматит у детей
- Возможности проведения аллерген-специфической иммунотерапии

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Коморбидная патология и болевой синдром
- Постменопаузальный остеопороз
- Остеоартрит коленных суставов
- Терапия остеоартроза
- Псориатический артрит

Новости фармрынка

- На Всероссийском эндокринологическом конгрессе представили новый препарат

Актуальная тема

- Применение комбинированного препарата масляной кислоты у пациентов с синдромом раздраженного кишечника
- Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания
- Дефицит магния и цинка в проблеме зачатия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани
- Интегративный обзор доказательств эффективности антигомотоксичного средства

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*



BIOTENOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



РУ ПН0012210/01 от 09.07.2007 (ВМ от 23.09.2016)

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Medical Journal Лечащий Врач

№4 апрель 2017

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Андрей Данилов

КОРРЕКТОР
Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА
Оксана Шуранова

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

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© 2017 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
Каталог ФГУП «Почта России» — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, Майя Андрианова,
Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский
полиграфический комбинат»,
142400, Московская обл., г. Ногинск,
ул. Индустриальная, д. 40б

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 читатели!

Перед вами новый выпуск журнала «Лечащий Врач», посвященный таким важным темам, как аллергология и ревматология.

Каждый год увеличивается число людей, страдающих аллергией. Если 20 лет тому назад от аллергии страдало 20% населения, то сейчас этот показатель удвоился, а к 2025 году, согласно прогнозам, достигнет 50%, что можно рассматривать как пандемию XXI века. ВОЗ относит аллергию к шести наиболее часто встречающимся патологиям. Возросло число случаев, когда требуется неотложная помощь в связи с острыми аллергическими реакциями на продукты питания или медикаменты. В настоящее время установлена генетическая предрасположенность. «Если у человека кто-то в родне страдал аллергией, то вероятность развития у него аллергического заболевания составляет 30%. Если это родители, то данный показатель возрастает вдвое», — считают ученые из университета Наварры.

Как грамотно лечить больных, страдающих аллергией, какие препараты есть в арсенале врача, вы узнаете, прочитав этот номер.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Апрель 2017, № 4

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты5

Achievements, developments, facts5

Этиопатогенетическая терапия папилломавирусной инфекции, ассоциированной с бактериальным вагинозом/ Н. В. Шперлинг6

Etio-pathogenic therapy of papilloma viral infection associated with bacterial vaginosis/ N. V. Shperling6

Хроническая спонтанная крапивница: новая информация по этиологии, диагностике и лечению/ П. В. Колхир9

Chronic spontaneous urticaria: new data on etiology, diagnostics and treatment/ P. V. Kolkhir. . . .9

Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении/ Г. И. Смирнова12

Atopic dermatitis in children: the new in pathogenesis, diagnostics and treatment/ G. I. Smirnova. . . .12

Возможности проведения аллерген-специфической иммунотерапии у полисенситизированных пациентов/ Е. С. Коровкина, И. М. Воронцова. . . .20

The possibility of allergen-specific immunotherapy in poly-sensitized patients/ E. S. Korovkina, I. M. Vorontsova20

Под стекло24

Under the glass24

Коморбидная патология как палитра причин для болевого синдрома: рекомендации терапевта и клинического фармаколога/ А. С. Скотников, О. Г. Рожнова, Е. А. Алгиян25

Comorbid pathology as a palette of reasons for pain syndrome: practitioner's and clinical pharmacologist's recommendations/ A. S. Skotnikov, O. G. Rozhnova, E. A. Algiyan25

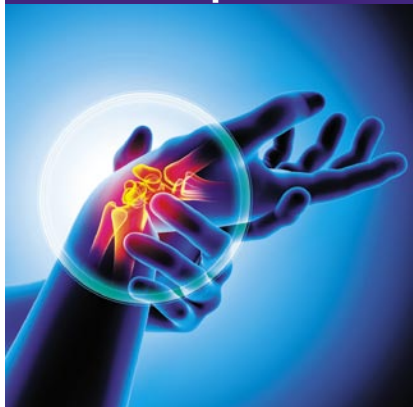
Применение генно-инженерного препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом: двухлетнее наблюдение в клинической практике/ Н. В. Торопцова, О. А. Никитинская, Т. А. Короткова, Н. В. Демин34

Application of recombinant denosumab preparation in women with postmenopausal osteoporosis: two-year study in clinical practice/

N. V. Toroptsova, O. A. Nikitinskaya, T. A. Korotkova, N. V. Demin34

Коллоквиум

Colloquium



Остеоартрит коленных суставов/ Н. Н. Чапаева, Ю. С. Бахарева . .	39
Indicators of functional indices in estimation of effectiveness in treatment of knee-joint osteoarthritis/ N. N. Chapaeva, Yu. S. Bakhareva.	39
Терапия остеоартроза. Фокус на биологическую активность и клиническую эффективность/ В. В. Бадюкин.	42
Osteoarthritis therapy. Focus on biological activity and clinical efficiency/ V. V. Badokin	42
Положительный опыт применения препарата метотрексат у подростка с псориатическим артритом/ С. Н. Чебышева, Е. С. Жолобова, Н. А. Геппе, А. В. Мелешкина, М. Н. Николаева, К. В. Алексанян	47
Positive experience with application of the methotrexate drug in a teenager with psoriatic arthritis/ S. N. Chebysheva, E. S. Zholobova, N. A. Geppe, A. V. Meleshkina, M. N. Nikolaeva, K. V. Aleksanyan	47
Умная борьба с сахарным диабетом: на Всероссийском эндокринологическом конгрессе представили новый препарат для применения 1 раз в неделю	50
Smart struggle with diabetes mellitus: a new drug with once-a-week application was presented at all-Russian endocrinological congress	50
Эффективность применения комбинированного препарата масляной кислоты у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Н. М. Козлова, Н. И. Меринова	51
The efficacy of the combined butyric acid preparation in patients with irritable bowel syndrome/ N. M. Kozlova, N. I. Merinova	51
Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания/ Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая, Г. А. Самсыгина, М. Ю. Щербакова, Е. Н. Выжлова, В. В. Малиновская	56
Papiloma viral infection and PVI-associated diseases/ N. V. Zarochentseva, Yu. M. Belaya, G. A. Samsygina, M. Yu. Scherbakova, E. N. Vyzhlova, V. V. Malinovskaya	56
Дефицит магния и цинка в проблеме зачатия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани/ Ф. К. Тетелютина, О. В. Шестакова, Л. Т. Аветян, Н. Н. Лагутко	64
Magnesium and zinc deficiency in conception problem in women with undifferentiated connective tissue dysplasia/ F. K. Tetelutina, O. V. Shestakova, L. T. Avetyan, N. N. Lagutko	64
Интегративный обзор доказательств эффективности антигомотоксического средства/ Р. ван Хазелен.	69
Integrative overview of evidence of anti-homotoxic preparation efficiency/ R. van Haselen.	69
Последипломное образование	80
Postgraduate education.	80

Новости фармрынка
Pharmaceutical market news

Актуальная тема
Topical theme

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, 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 РАН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, 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 РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, 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, академик РАН, НЦЗД РАН, 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 РАН, 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, академик РАН, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАН, 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 РАН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. П. Сметник/ V. P. Smetnik, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin, д. м. н., профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, 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)

Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)

Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)

С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze (Москва)

С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev (С.-Петербург)

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin (Москва)

А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan (Москва)

С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda (Волгоград)

Г. А. Новик/ G. A. Novik (С.-Петербург)

В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)

Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)

А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)

А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky (Москва)

Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub (С.-Петербург)

Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova (Москва)

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova (Москва)

Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova (Москва)

Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova (Москва)

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)

П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov (Москва)

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Ученые установили генетическую природу болезни легких

По данным исследований, проведенных в женской больнице Бригхэма (США), развитие ХОБЛ (хронической обструктивной болезни легких) провоцирует особая группа генов. Ученые-медики наблюдали 47 936 пациентов. Изучая их истории и течение ХОБЛ, они выявили неизвестные прежде генетические маркеры этого заболевания, что должно стимулировать появление новых эффективных средств для его лечения. А потребность в таких лекарствах становится все более острой. Как утверждают эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди причин смертности населения земного шара респираторные инфекции нижних дыхательных путей и ХОБЛ выдвинулись на третье место. Опережают их лишь ишемическая болезнь сердца и инсульт (ВОЗ, Информационный бюллетень № 310).

Чем лечить хронические обструктивные заболевания легких? Медики развитых стран из организаций «Всемирная инициатива по ХОБЛ» и GINA (общество по борьбе с астмой) настаивают, что решить эту задачу на сегодня можно только методами бронхолитической терапии. Причем наиболее эффективно лечение антихолинергическими лекарственными средствами, в том числе препаратами, которые действуют за счет длительно действующего вещества — тиотропия бромид. Недавние исследования, проведенные в Канаде и Японии, показали, что средства на основе тиотропия бромид демонстрируют необходимый клинический эффект при минимальной вероятности побочных реакций.

В минувшем году компания «Натива» выпустила первый отечественный препарат для терапии ХОБЛ на основе тиотропия бромид, включенного в перечень ЖНВЛП (жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов). При этом, как сообщается в пресс-релизе компании, в настоящее время на российском рынке представлен только один иностранный аналог с данным действующим и один отечественный препарат.

До недавнего времени выбор российских врачей был ограничен возможностью назначения пациентам только одного препарата импортного производства. При этом, по подсчетам аналитической компании IMS Health, каждый год применения этого иностранного препарата обходился экономике РФ примерно в 1 млрд руб.

Первый Профессорский форум: специалисты договорились о выработке единой стратегии преподавания ревматологии

3–4 февраля 2017 г. состоялся Профессорский форум «Вопросы преподавания ревматологии в XXI веке», пленум правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» и заседание Высшего совета Евразийской лиги ревматологов. В Ярославле в дни форума собралось около ста ведущих профессоров и врачей ревматологов и терапевтов России.

Программы постоянного повышения квалификации врачей — это фундамент прогресса медицины во всех странах мира. Все международные и национальные организации ревматологов берут этот принцип за основу и движутся в двух направлениях. Первое — это повышение квалификации ревматологов, второе — повышение квалификации врачей первичного звена, т. е. формирование объема знаний, которым должны овладеть врачи общей практики в области ревматологии.

По словам президента Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР), главного внештатного специалиста-ревматолога МЗ РФ, академика РАН Е. Л. Насонова, важнейшее значение имеет тот факт, что сегодня Министерство здравоохранения РФ и Министерство образования и науки РФ ставят во главу угла проблему постдипломного образования врачей, в свете концепции «образование через всю жизнь» (life-long medical education).

В рамках мероприятия состоялись выступления ведущих российских терапевтов и ревматологов, а также дискуссионная панель, в которой активное участие приняли другие участники форума. С докладами выступили

специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Саратова, Иркутска, Хабаровска, Петрозаводска, Кемерово, Ярославля и других городов.

В формате панельной дискуссии прошло обсуждение ключевых вопросов преподавания ревматологии для терапевтов и ревматологов на кафедрах медицинских вузов и кафедрах повышения квалификации врачей. Специалисты договорились о совместных шагах по выработке единой унифицированной стратегии и тактике преподавания ревматологии в РФ.

Особое внимание было уделено проблемам фармакотерапии ревматических заболеваний: применению нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, базисной противовоспалительной терапии, генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических препаратов, воздействующих на внутриклеточные сигнальные пути.

На Пленуме правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» были подведены итоги пятилетней работы АРР, подготовка к VII Съезду ревматологов России, который пройдет в апреле 2017 года.

В рамках Профессорского форума подписан договор об учреждении Евразийской лиги ревматологов. В подписании договора приняли участие президенты общественных профессиональных организаций ревматологов России, Азербайджана, Армении, Белоруссии, Грузии, Киргизии, Молдовы.

Проблема опасных инфекций остается актуальной для российского общества

В рамках XVIII Съезда педиатров России с международным участием специалисты из разных регионов страны обсуждали актуальные проблемы педиатрии и подходы к снижению детской заболеваемости. Один из вопросов, которому было уделено особое внимание, — профилактика опасных инфекций.

На симпозиуме «Новое в вакцинопрофилактике» председателем выступила академик РАН, профессор, д.м.н. Л. С. Намазова-Баранова, зам. директора ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России по научной работе — директор НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России. В работе симпозиума приняли участие к.м.н. М. В. Иванова; д.м.н., инфекционист, профессор, врач высшей категории И. Я. Извекова; д.м.н., профессор С. М. Харит, руководитель Отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА РОССИИ (НИИДИ) главный внештатный специалист по вакцинопрофилактике Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФПКП ГБУ ВПО СПбГПМУ; д.м.н., профессор М. П. Костинов, ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» РАМН.

В выступлениях, посвященных проблеме распространенности менингококковой инфекции, эксперты И. Я. Извекова и М. В. Иванова отметили, что по всему миру неуклонно растет заболеваемость детей и подростков менингококковыми менингитами. Особую опасность, по мнению инфекционистов, для россиян может представлять менингококк серотипа W135. Частота случаев заболевания, вызванного данным возбудителем, неуклонно растет по всему миру с начала 2000-х годов: вспышки болезни были зафиксированы в Великобритании и Австралии. Сложность лечения менингита, вызванного менингококком серотипа W135, связана с атипичным характером течения заболевания, что может затруднить своевременную постановку диагноза и лечение.

Данный серотип особенно опасен для детей первых лет жизни (до четырех лет) и подростков, а также — молодых взрослых. Принимая во внимание непредсказуемое развитие заболевания и необходимость специфической терапии, которая доступна не во всех стационарах, наиболее предпочтительным противодействием данной инфекции представляется иммунизация конъюгированной 4-валентной вакциной, защищающей в том числе от группы серотипов группы W135, а также актуальных для некоторых регионов России серотипов групп A и C.

Также на симпозиуме особое внимание было уделено эпидемиологическим и клиническим особенностям коклюшной инфекции у детей. Эксперты отметили улучшение уровня диагностики коклюша, в первую очередь благодаря появлению метода ПЦР-диагностики.

Этиопатогенетическая терапия папилломавирусной инфекции, ассоциированной с бактериальным вагинозом

Н. В. Шперлинг, доктор медицинских наук, профессор

НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», Санкт-Петербург

Резюме. Обоснована этиопатогенетическая терапия больных женщин с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), ассоциированной с бактериальным вагинозом (БВ). Использование предложенной схемы лечения обеспечивает у большинства пациентов достижение стойкого клинического эффекта, элиминацию вируса папилломы человека и профилактику рецидивов ПВИ и БВ.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, лечение.

Abstract. Etio-pathogenic therapy of women patients with papilloma viral infection (HPV) associated with bacterial vaginosis (BV) was grounded. Use of the proposed therapeutic scheme provides achievement of stable clinical effect in most of patients, as well as HPV elimination and prevention of HPV and BV recurrence.

Keywords: papilloma viral infection, bacterial vaginosis, treatment.

Среди вирусных инфекций, поражающих аногенитальную область, наиболее распространена папилломавирусная инфекция (ПВИ), вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ). Частота встречаемости одного из проявлений ПВИ — аногенитальных бородавок (остроконечных кондилом) — составляет 19,1%, а инфицированность урогенитального тракта ВПЧ среди лиц молодого и среднего возраста в некоторых популяциях достигает 34,4–44,9% [10]. ВПЧ — ДНК-содержащий вирус, персистирующий только в эпителиальных тканях. Патологические состояния, ассоциированные с ВПЧ, можно условно разделить на две основные группы: клинические формы, характеризующиеся экзофитными разрастаниями кожи и слизистых оболочек (остроконечные кондиломы), и субклинические формы, которые повреждают эпителиальные ткани, не вызывая экзофитного роста, но являющиеся чрезвычайно трудными для диагностики (плоские, инвертирующие кондиломы, цервикальные интраэпителиальные неоплазии всех степеней тяжести). ПВИ часто свойственно длительное течение без выраженной клинической симптоматики, высокая вероятность рецидивирования после лечения, а также возможность обратного развития без лечения [8].

ВПЧ имеет специальные механизмы, подавляющие как клеточный, так и гуморальный иммунитет, в частности интерфероновое звено иммунной системы [15]. Поэтому при ПВИ закономерно развиваются вторичные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы. ВПЧ не инфицируют антиген-представляющие клетки, что является причиной отсутствия прямого пути активации системы иммунитета при ПВИ. Длительной персистенции ВПЧ способствует способность вируса «ускользнуть» от системного иммунного надзора. Хотя ВПЧ инфицирует преимущественно базальные клетки, репликация вируса и сборка вирусных частиц происходит в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителия, которые подвергаются последующему

апоптозу, поэтому вышеуказанный процесс не сопровождается признаками воспаления, а иммунная система его практически игнорирует (эписомальная форма) [17]. Интегративная форма папилломавирусной инфекции обнаруживает снижение концентрации интерферонов альфа (ИФН-α), интерферонов гамма (ИФН-γ), интерлейкина-18 (ИЛ-18), а также локальную иммуносупрессию — повышение значений интерлейкина-10 (ИЛ-10) [1]. Ключевую роль в рецидивировании ПВИ играют локальные иммунные процессы, а именно цитокиновая регуляция локального иммунного ответа на ВПЧ. У женщин с ПВИ, имеющих морфологические изменения эпителия шейки матки или другую гинекологическую патологию, обнаружено выраженное снижение уровней ИФН-α и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), повышение концентраций ИФН-γ, ИЛ-10 и повышение уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в цервикальной слизи. Избыток ИЛ-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций. ИЛ-10 также способствует стимуляции опухолевого роста в результате ингибирования Т-клеточного иммунного ответа [7].

Своевременное выявление, лечение и профилактика данной инфекции продолжают оставаться чрезвычайно сложной задачей для практических врачей. Одной из причин этого является частое сочетание ПВИ с другими инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), требующими терапии, а также возможные нарушения вагинальной микрофлоры, которые снижают эффективность лечения вирусной инфекции, а поэтому требуют своевременного их выявления и коррекции [9].

ПВИ может манифестировать как моноинфекция, однако многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что в наиболее тяжелой форме она протекает у женщин, инфицированных другими возбудителями, ввиду еще большего повышения пролиферативной активности эпителия. Большинство случаев рецидивов ПВИ связывают с провоцированием их другими ИППП, и как микст-инфекция выявляется в 71% случаев. При этом с генитальным кандидозом ПВИ сочетается в 33,3%, генитальным герпесом и цитомегалови-

русной инфекцией — в 37%, хламидийной и микоплазменной инфекцией — в 46,3% и наиболее часто с бактериальным вагинозом (БВ) — в 66,7% случаев [6, 9].

Бактериальный вагиноз остается одной из самых распространенных патологий в акушерско-гинекологической практике и занимает 30–50% от общей заболеваемости вульвовагинальными инфекциями. БВ сопровождается усиленным ростом преимущественно облигатно анаэробных бактерий и резким снижением концентрации лактобактерий. Основную роль в возникновении БВ отводят нарушениям биоценоза влагалища, и к одному из эндогенных факторов относят нарушения общего и местного иммунитета. При БВ имеются нарушения в системе местного иммунитета (уменьшение концентрации IgA, sIgA, IgG и увеличение концентрации IgM, дисфункция нейтрофилов вагинального содержимого). Нарушения в системе общего иммунитета заметны лишь при длительно текущем заболевании (более 5 лет) [5].

При влагалищном дисбиозе на эпителий шейки матки воздействуют нитрозамины, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности анаэробных бактерий, вызывающие патологические изменения в тканях. Кроме того, влагалищный дисбиоз и ВПЧ ведут к снижению выработки sIgA, что также способствует персистенции ВПЧ, увеличению площади атипичного со сниженной концентрацией гликогена эпителия шейки. Это еще больше снижает секрецию sIgA и усугубляет влагалищный дисбиоз. При хроническом цервикальном воспалении происходит миграция натуральных киллеров и фагоцитов, которые высвобождают медиаторы воспаления, ассоциированные с дисплазией и раком шейки матки, а также происходит повышенная продукция антимикробных оксидантов, которые могут вызвать окислительные повреждения ДНК хозяина [4].

Развитию БВ способствуют изменения уровня гормонов, нарушение микробиоценоза кишечника и иммунного статуса, предшествующая терапия антибиотиками, перенесенные в прошлом другие инфекции мочеполового тракта, применение иммунодепрессантов или гормональных средств, частая смена половых партнеров. Схожие факторы обнаруживаются при анализе анамнеза пациенток с ПВИ [9].

Согласно существующим принципам ведения больных с клиническими проявлениями, связанными с ВПЧ, лечение должно быть направлено на разрушение тем или иным методом папилломатозных очагов, возникающих на месте внедрения вируса, на стимуляцию противовирусного иммунного ответа, а также на сочетание этих подходов [2, 11].

С учетом вирусного характера заболевания основными иммунными препаратами, которые используют для терапии остроконечных кондилом, являются препараты интерферона (ИФН). Применение ИФН в очагах поражения снижает количество вирусной ДНК, что коррелирует с клиническим улучшением или исчезновением поражений [13, 14].

Внутриочаговое применение препаратов ИФН-α и ИФН-β приводит к исчезновению 35–63% бородавок, причем как уже леченных, так и не леченных ранее [16].

На российском рынке представлен широкий выбор препаратов ИФН отечественных и зарубежных производителей. В связи с большей, по сравнению с человеческими ИФН, стойкостью рекомбинантных ИФН (рекомбинантный ИФН-α-2b, рекомбинантный ИФН-α-2a, очищенный ИФН-α-n1), им отдается предпочтение в практическом применении [10].

Терапия БВ также остается нелегкой задачей ввиду частого рецидивирования или низкой эффективности препаратов.

Сочетание ПВИ с БВ и, как следствие, нарушение вагинальной микрофлоры, снижающее эффективность лечения ПВИ,

требуют своевременной терапии и коррекции. Своевременная коррекция микробиоценоза влагалища при ПВИ с дополнительным применением препаратов иммуномодулирующего действия положительно влияет на течение папилломавирусной инфекции у женщин.

Для лечения БВ применяются методы местной и системной терапии. Основными препаратами для лечения БВ являются метронидазол, клиндамицин и тинидазол, которые применяют как в таблетированной форме для приема внутрь, так и в виде местных форм. Метронидазол назначают в дозе 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней или однократно в дозе 2 г [12].

Учитывая наличие местного иммунодефицита у больных ПВИ, ассоциированной с БВ, перспективно системное лечение с использованием иммуномодуляторов для интравагинального применения. Существенное увеличение уровня ИФН-α — важный элемент снижения вероятности рецидивов и восстановления противовирусного иммунитета [3].

Учитывая важность иммунитета как фактора риска возникновения БВ и персистенции ПВИ, целью настоящего исследования служила оптимизация терапии ПВИ, ассоциированной с БВ, за счет местной иммуномодулирующей терапии в комплексе с системной коррекцией влагалищного микробиоценоза.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 44 пациентки с остроконечными и плоскими кондиломами влагалищной стенки и шейки матки, из которых 30 (68,2%) являлись носителями высокоонкогенных ВПЧ 16-го, 18-го типов, включая 12 (27,3%) женщин с их сочетанием. У 14 (31,8%) пациенток были выявлены низкоонкогенные типы 6 и 11. У всех женщин был выявлен БВ.

Всем пациенткам было назначено лечение: интравагинальное введение суппозиторий Генферон® по 1 млн МЕ 2 раза в день в течение 10 дней (для лечения ПВИ) и метронидазол по 500 мг внутрь 3 раза в день в течение 7 дней (для лечения БВ). Деструктивные методы лечения ПВИ не применялись.

Эффективность лечения оценивали по результатам исследования влагалищного микробиоценоза до лечения, через 2 недели, 6 и 12 месяцев после окончания лечения и дополнительно — по результатам РАР-мазков (тест Папаниколау) и ВПЧ-тестирования (полимеразная цепная реакция) (через 6 и 12 месяцев). Кроме того, определяли концентрацию ИЛ-10 и ФНО-α в вагинально-цервикальном смыве через 6 месяцев после лечения.

Результаты обрабатывали статистически с использованием непараметрических критериев: U-критерия Манна–Уитни. Различия принимались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты исследования показали, что нормализация влагалищного микробиоценоза произошла у всех женщин через 2 недели после лечения. Через 6 и 12 месяцев в шейке матки ДНК ВПЧ не определялась у 36 пациенток (81,8%) и у 4 пациенток (9,1%). При наблюдении в течение 12 месяцев у пациенток элиминация ВПЧ произошла у 40 пациенток (90,9% случаев), рецидивов БВ не было. Применение Генферон® и метронидазола позволило нормализовать концентрацию цитокинов в вагинально-цервикальном смыве (табл.).

Лечение БВ метронидазолом обосновано стандартами с учетом международных рекомендаций Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Метронидазол — антибактериальный препарат, широко применяется в практике лечения БВ, обладает

Таблица

Концентрация цитокинов в вагинально-цервикальном смыве у пациенток с ПВИ и БВ через 6 месяцев после терапии препаратом Генферон® и метронидазолом, М ± m

Показатели	Норма	До лечения	После лечения
ФНО-α, пкг/мл	1,9 ± 0,2	2,9 ± 0,4*	2,1 ± 0,2
ИЛ-10, пкг/мл	12,4 ± 0,7	24,4 ± 1,7*	12,8 ± 1,1

Примечание. * Достоверность различий ($p < 0,05$) относительно показателей нормы.

быстрореализующимся противовоспалительным действием при отсутствии побочных эффектов на местный и общий иммунитет. Это является важным положительным свойством препарата при лечении генитальной вирусной инфекции.

Генферон® обладает иммуномодулирующим, противовирусным, опосредованным антибактериальным, местноанестезирующим, регенерирующим действием. Комбинированное действие Генферона® обусловлено компонентами в его составе, которые оказывают местное и системное действие. В состав Генферона® входит человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b. Он синтезируется генно-инженерно-модифицированным штаммом микроорганизма *Escherichia coli*. Интерферон альфа-2b является иммуномодулятором, а также оказывает антипролиферативное, антивирусное и антибактериальное действие. Эти эффекты вызваны стимулирующим действием препарата на внутриклеточные ферменты, которые ингибируют воспроизводство вируса. Интерферон усиливает клеточный иммунитет посредством активации ряда маркеров клеток-киллеров, ускорения деления В-лимфоцитов и синтеза ими антител, увеличения активности моноцитарно-макрофагальной системы и повышения распознаваемости зараженных и опухолевых клеток. В результате этого повышается эффективность борьбы организма с вирусами, бактериями, паразитами и раковыми клетками. Также под воздействием интерферона происходит активация лейкоцитов слизистой оболочки, которые участвуют в подавлении патологических очагов. Таурин нормализует метаболические процессы в тканях, способствует их регенерации, взаимодействует со свободными радикалами кислорода, нейтрализуя их и предохраняя ткани от повреждения. Интерферон менее подвержен распаду и дольше сохраняет свое действие благодаря присутствию таурина. Бензокаин (Анестезин) — местное обезболивающее средство. Он изменяет проницаемость цитоплазмы нейронов для ионов натрия и кальция, в результате чего не только блокируется проведение нервных импульсов по аксонам, но и ингибируется сам процесс возникновения нервных импульсов. Бензокаин обладает только местным эффектом и не всасывается в системный кровоток.

При вагинальном применении, благодаря большой концентрации препарата в очаге инфекции и его закреплению на клетках слизистых, достигается заметный местный терапевтический эффект. Препарат разрешен к применению у взрослых людей в соответствии с инструкцией в составе комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта (генитальный герпес, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, рецидивирующий вагинальный кандидоз, гарднереллез, трихомониаз, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, эрозия шейки матки, цервицит, вульвовагинит, бартолинит, аднексит, простатит, уретрит, баланит, баланопостит).

Заключение

Результаты проведенного исследования обосновали этиопатогенетическую терапию больных с папилломавирусной инфек-

цией, ассоциированной с бактериальным вагинозом, местным использованием препарата Генферон® в комплексе с системным препаратом метронидазол. Практическое использование данной схемы лечения обеспечивает у большинства пациенток достижение стойкого клинического эффекта, элиминацию ВПЧ и профилактику рецидивов ПВИ и БВ. Иммунопатологические механизмы развития ПВИ и БВ объясняют высокую эффективность комплексного применения местной и системной терапии больных с ПВИ, ассоциированной с БВ. ■

Литература

1. Андосова Л. Д. Состояние локального иммунитета в зависимости от тяжести плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки // Медицинский альманах. 2013. № 6 (30). С. 66–69.
2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации РОДВ. Издательский дом «Деловой экспресс», 2012. 112 с.
3. Летяева О. И., Абрамовских О. С., Гизингер О. А. Оппортунистические инфекции гениталий и папилломавирусная инфекция: новые возможности иммуномодулирующей терапии // Акушерство и гинекология. 2011. № 6. С. 108–112.
4. Манухин И. Б., Крапошина Т. П., Григорян С. Н. Показатели эндотоксинемии, антиэндотоксинального иммунитета и вирусной нагрузки у пациенток с вульварной интра-эпителиальной неоплазией I степени, ассоциированной с вирусом папилломы человека // Врач скорой помощи. 2012. № 2. С. 51–55.
5. Олина А. А., Падруль В. М. Папилломавирусная инфекция гениталий и бактериальный вагиноз // Фарматека. 2007. № 1. С. 49–54.
6. Прилепская В. Н., Роговская С. И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // Российский медицинский журнал. 2007. Т. 16, № 3. С. 5–9.
7. Прилепская В. Н., Довлетханова Э. Р. Папилломавирусная инфекция — от ранней диагностики к рациональной терапии // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 101–107.
8. Роговская С. И., Теребнева Л. А. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 139–143.
9. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 192 с.
10. Соловьев А. М., Чернова Н. И. Фармакотерапия рецидивирующих клинических проявлений генитальной папилломавирусной инфекции // Российский медицинский журнал. 2015. № 11. С. 621–625.
11. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. М.: РОДВ, 2015. 14 с.
12. Шперлинг Н. В., Венгеровский А. И., Шперлинг И. А. Оптимизация системной терапии больных с бактериальным вагинозом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 6. С. 103–107.
13. Arany I., Nagamani K., Tying S. K. Interferon resistance is independent from copy numbers in benign HPV-induced lesions // Anticancer. Res. 1995. Vol. 15, № 3. P. 1003–1006.
14. Arany I., Goel A., Tying S. K. Interferon response depends on viral transcription in human papillomavirus-containing lesions // Anticancer Res. 1995. Vol. 15. P. 2865–2869.
15. Cusini M., Salmaso F., Zerboni R., Carminati G., Vernaci C., Franchi C., Locatelli A., Alessi E. 5% imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy // Int. J. Std. Aids. 2004. Vol. 15. P. 17–20.
16. Dinsmore W., Jordan J., O'Mahony C., Harris J. R., McMillan A., Radcliffe K. W., Engrand P., Jackson B. W., Galazka A. R., Abdul-Ahad A. K., Illingworth J. M. Recombinant human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata // Int. J. STD. AIDS. 1997. Vol. 8 (10). P. 622–629.
17. Ocnishi H., Kosuzume H., Inaba H. et al. Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of Inosimex as an antiviral agent // Infect. Immun. 1982. Vol. 38 (1). P. 245–250.

Хроническая спонтанная крапивница: новая информация по этиологии, диагностике и лечению

П. В. Колхир, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Хроническая спонтанная крапивница — распространенное хроническое заболевание кожи с известной или неизвестной причиной, которое сопровождается возникновением волдырей и/или ангиоотечков в течение > 6 недель. В этом обзоре обсуждаются основные положения обновленного европейского согласительного документа, а также наиболее значимые и недавно опубликованные исследования по этиологии, диагностике и лечению этого заболевания.

Ключевые слова: обзор литературы, хроническая спонтанная крапивница, этиология, диагностика, лечение.

Abstract. Chronic spontaneous urticaria is defined as persistent wheals, angioedema, or both lasting for > 6 weeks due to known or unknown causes. In this review, we discuss the revised European clinical guidelines and recently published papers on etiology, diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: literature review, chronic spontaneous urticaria, etiology, diagnosis, treatment.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — распространенное хроническое заболевание кожи с известной или неизвестной причиной, которое сопровождается возникновением волдырей и/или ангиоотечков в течение > 6 недель. Диагностика и лечение заболевания представляют сложности для некоторых врачей, особенно первичного звена и частной практики. В связи с этим для облегчения принятия решений при наблюдении больных ХСК рекомендуется использовать европейский согласительный документ. Он был пересмотрен в конце 2016 г. в Берлине на очередной конференции по крапивнице, на которой раз в четыре года собираются ведущие специалисты по этому заболеванию. Далее обсуждаются основные положения обновленных клинических рекомендаций, а также наиболее значимые и недавно опубликованные исследования по крапивнице.

Этиология

О причинах ХСК все еще известно немного. У большинства пациентов даже после углубленного обследования и сбора анамнеза не удается выявить заболевания или состояния, которые могут вызывать крапивницу. Считается, что у части пациентов в этиологии

и патогенезе ХСК имеют значение аутоиммунные реакции. С помощью эпидемиологических критериев Хилла было показано, что аутоиммунные реакции 1-го типа (IgE-антитела против аутоаллергенов, «аутоаллергия») являются «возможной причиной» ХСК и 2-го типа (IgG-аутоантитела против IgE и высокоаффинных рецепторов к IgE на тучных клетках) — «высоковероятной причиной» ХСК.

Еще одним доказательством аутоиммунной природы ХСК является развитие у таких пациентов других аутоиммунных болезней. В исследовании Confino-Cohen и соавт., включавшем 12778 пациентов с диагнозом «хроническая крапивница» и 10714 пациентов контрольной группы, была выявлена связь между крапивницей и высоким риском появления аутоиммунного тиреоидита, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, целиакии и сахарного диабета 1-го типа. Многие заболевания были диагностированы в течение 10 лет после начала ХСК. Предполагается, что аутоиммунная патология, например СКВ, может быть напрямую связана с ХСК с помощью IgG- и IgE-опосредованной аутореактивности. В других публикациях допускается, что как ХСК, так и другие аутоиммунные нарушения у одного и того же пациента могут быть параллельными аутоиммунными проявлениями на фоне общего нарушения работы иммунной системы.

Согласно нашим данным, распространенность ХСК и ХСК-подобных высыпаний выше у взрослых больных СКВ, чем у детей (0–27,5% против 0–12%). При этом важно, что у части больных СКВ волдыри могут быть проявлением уртикарного васкулита, для дифференциальной диагностики которого с ХСК требуется биопсия кожи.

Ассоциация ХСК и аутоиммунного тиреоидита обсуждается уже в течение многих лет. Silvestre и соавт. выяснили, что у женщин с ХСК и аутоиммунным тиреоидитом чаще наблюдается положительный ответ на тест с аутологичной сывороткой крови и более высокая экспрессия рецепторов к тиреотропину в коже, что предполагает патогенетическую связь между двумя заболеваниями.

Считается, что паразиты могут вызывать ХСК. В недавно опубликованном нами систематическом обзоре было показано, что симптомы крапивницы уменьшались или исчезали только у 1/3 больных, леченных противопаразитарными препаратами. При этом многие исследования, включенные в обзор, обладали слабым дизайном, имели небольшую выборку больных и не исключено, что у части из этих больных наступала спонтанная ремиссия ХСК. Поэтому пробное противопаразитарное лечение у больных ХСК не следует проводить при неподтвержденной паразитарной инвазии. С другой стороны, в случае клинически



и лабораторно установленного наличия паразита соответствующее лечение может приводить к ремиссии крапивницы. Механизмы, объединяющие эти два заболевания, могут включать специфические IgE, Th2 иммунный ответ, активацию эозинофилов, компонента и системы коагуляции.

IgE-опосредованная гиперчувствительность относительно редкая причина ХСК. Тем не менее аллергические болезни чаще встречаются у больных ХСК, чем в общей популяции. Например, в кросс-секционном исследовании распространенность астмы, атопического дерматита и аллергического ринита была статистически значимо выше в группе больных хронической крапивницей ($n = 11271$) по сравнению с группой контроля ($n = 67217$). С чем это связано — пока не ясно.

Диагностика

Оценка СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ) считается рутинным анализом, на который рекомендуется направлять всех больных хронической спонтанной крапивницей для исключения уртикарного васкулита и аутовоспалительных синдромов. Кроме того, есть доказательства, что СРБ может являться маркером тяжести течения ХСК и коррелирует с уровнем D-димера, маркером активации коагуляции. Связь между воспалением и коагуляцией у пациентов с ХСК активно обсуждается в последние годы. Например, показано, что высокие уровни D-димера, как и СРБ, не только наблюдаются у больных более активным заболеванием, но и указывают на недостаточную эффективность антигистамин-

ных препаратов и циклоспорина. У больных ХСК назначение омализумаба (моноклональных анти-IgE-антител) приводило к снижению уровня D-димера, что допускает возможное действие препарата на коагуляционный каскад и деградацию фибрина у части больных.

Yilmaz и соавт. показали, что значения тяжести ХСК > 28 баллов, определяемые с помощью Urticaria Activity Score 7, являются фактором риска для более длительного течения крапивницы у детей.

Лечение

Обновленный согласительный документ предполагает четырехступенчатый подход к лечению ХСК (рис.). Антигистаминные препараты 2-го поколения в стандартных суточных дозах все также остаются препаратами выбора. При их неэффективности возможно увеличение дневной дозы в 2–4 раза (в России — «off-label»). Тем не менее, у около 15% пациентов они могут вызывать седативный эффект.

На третью ступень вынесен омализумаб. Топасси и соавт. выполнили систематический обзор литературы и обнаружили, что доза препарата 300 мг каждые 4 недели является, по-видимому, наиболее эффективной с быстрым развитием эффекта у многих пациентов и безопасной даже у беременных. Интересно, что у части больных ХСК эффект от препарата наступает в течение нескольких дней после введения, а у части — в течение нескольких недель. Предполагается, что быстрый и отсроченный ответы на омализумаб могут быть связаны с аутоиммунными реакциями 1-го типа и 2-го типа соответственно. Например, Gericke и соавт.

показали, что сывороточная аутореактивность, определяемая как положительный результат теста с аутологичной сывороткой и теста высвобождения гистамина из базофилов, может предсказывать более медленный ответ на омализумаб у больных 2-м типом аутоиммунных реакций.

На четвертой ступени остается циклоспорин А, который применяется «off-label» в дозах 2–5 мг/кг/сут на срок 2–3 месяца при неэффективности омализумаба. При назначении препарата следует следить за артериальным давлением, функцией почек, уровнем электролитов, липопротеидов и печеночных ферментов. Циклоспорин противопоказан больным артериальной гипертензией или почечной недостаточностью.

Несмотря на высокую эффективность антигистаминных препаратов, омализумаба и циклоспорина все еще есть пациенты, которым они не помогают и/или вызывают значимые побочные эффекты. В настоящее время изучается эффективность и безопасность других иммуносупрессивных и биологических агентов для лечения ХСК. Наиболее перспективными видятся ритуксимаб (анти-CD20), ингибиторы фактора некроза опухоли, лигелизумаб* (анти-IgE), канакинумаб (анти-ИЛ-1), AZD1981 (антагонист простагландина D2) и GSK 2646264 (селективный ингибитор Syk). К другим лекарствам, которые могут иметь действие на патофизиологические мишени при ХСК, относятся антагонисты субстанции P, ингибиторы C5a и его рецепторов, анти-ИЛ-4, анти-ИЛ-5 и анти-ИЛ-13 и препараты, которые ингибируют рецепторы тучных клеток.

Заключение

Хотя многие аспекты ХСК все еще изучены мало, тем не менее существуют высокоэффективные и безопасные препараты для симптоматического лечения этого заболевания. Изучение роли и значимости новых терапевтических мишеней может помочь в лучшем понимании этиологии и патогенеза ХСК. ■

Литература

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G. W. et al. 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.
2. Weller K., Viehmann K., Brautigam M., Krause K., Siebenhaar F., Zuberbier T. et al. Management of chronic spontaneous urticaria in real life — in

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

- accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27; 43–50.
3. Колхир П. В. Причины хронической крапивницы // Лечащий Врач. 2012; 10; 80–83.
 4. Kolkhir P., Church M. K., Weller K., Metz M., Schmetzer O., Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know // J Allergy Clin Immunol. 2016.
 5. Confino-Cohen R., Chodick G., Shalev V., Leshno M., Kimhi O., Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study // J Allergy Clin Immunol. 2012; 129; 1307–1313.
 6. Kolkhir P., Pogorelov D., Olisova O., Maurer M. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus — a systematic review // Clin Exp Allergy. 2016; 46; 275–287.
 7. Bagnasco M., Minciullo P. L., Saraceno G. S., Gangemi S., Benvenista S. Urticaria and thyroid autoimmunity // Thyroid. 2011; 21; 401–410.
 8. Pan X. F., Gu J. Q., Shan Z. Y. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis // Endocrine. 2015; 48; 804–810.
 9. Silveiras M. R., Fortes M. R., Nascimento R. A., Padovani C. R., Miot H. A., Nogueira C. R. et al. Thyrotropin receptor gene expression in the association between chronic spontaneous urticaria and Hashimoto's thyroiditis // Int J Dermatol. 2017.
 10. Kolkhir P., Balakirski G., Merk H. F., Olisova O., Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites — a systematic review // Allergy. 2016; 71; 308–322.
 11. Auger F., Gunera-Saad N., Bensaid B., Nosbaum A., Berard F., Nicolas J. F. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease // Eur J Dermatol. 2011; 21; 349–353.
 12. Shalom G., Magen E., Dreier J., Freud T., Bogen B., Comaneshter D. et al. Chronic Urticaria and Atopic Disorders: a Cross-sectional Study of 11,271 Patients // Br J Dermatol. 2017.
 13. Kolkhir P., Andre F., Church M. K., Maurer M., Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria // Clin Exp Allergy. 2017; 47; 19–36.
 14. Yan S., Chen W., Su J., Chen M., Zhu W., Zhang J. et al. Association between C reactive protein and clinical characteristics in patients with chronic spontaneous urticaria // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017; 42; 168–172.
 15. Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria // J Allergy Clin Immunol. 2013; 132; 983–986.
 16. Asero R., Marzano A. V., Ferrucci S., Cugno M. D-Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria // Int Arch Allergy Immunol. 2017; 172; 40–44.
 17. Yilmaz E. A., Karaatmaca B., Cetinkaya P. G., Soyer O., Sekerel B. E., Sahiner U. M. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score // Allergy Asthma Proc. 2017; 38; 136–142.
 18. Сычев Д. А., Игнатев И. В., Андреев Д. А., Пошукаева Л. Г., Колхир П. В., Жукова Э. Э. et al. Значение фармакогенетических исследований гликопротеина-Р для индивидуализации фармакотерапии дигоксидом: новый подход к старой проблеме // Российский кардиологический журнал. 2006; 4; 64–68.
 19. Tonacci A., Billeci L., Pioggia G., Navarra M., Gangemi S. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature // Pharmacotherapy. 2017.
 20. Chang T. W., Chen C., Lin C. J., Metz M., Church M. K., Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria // J Allergy Clin Immunol. 2015; 135; 337–342.
 21. Gericke J., Metz M., Ohanyan T., Weller K., Altrichter S., Skov P. S. et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria // J Allergy Clin Immunol. 2017; 139; 1059–1061, e1051.
 22. Greiwe J., Bernstein J. A. Therapy of antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria // Expert Rev Clin Immunol. 2016; 1–8.
 23. Kocaturk E., Maurer M., Metz M., Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria // J Clin Transl Allergy. 2017; 7; 1.

Номера за 2015 год
доступны для скачивания
бесплатно

Лечащий Врач
Медицинский научно-практический журнал
№ 2 2017

КАРДИОЛОГИЯ, АЛЛЕРГОЛОГИЯ
• Кардиалгия и абдоминальные
• Спонтанная иммунная болезнь сердца
• АД и гипертензивные
• Характеристика прогрессирующей
• Дисплазия соединительной ткани

Дополнительная информация
• Хроническая болезнь сердца
• Показатели ЭКГ при стенокардии и ИБС
• Клиническая лабораторная диагностика
• Синдром хронической усталости
• Синдром хронической усталости
• Синдром хронической усталости
• Синдром хронической усталости

QR code 1

QR code 2

App Store

Google play

Атопический дерматит у детей:

НОВОЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Г. И. Смирнова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены новые данные, характеризующие многофакторный сложный патогенез атопического дерматита (АтД), включающий его важные направления: генетическую предрасположенность к атопии, нарушения целостности эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже. Описаны ведущие молекулярные механизмы острой и хронической фаз АтД, основные критерии диагностики и направления патогенетического обоснованного лечения АтД у детей.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, триада патогенеза, наружная терапия.

Abstract. New data which characterize multifactor complicated pathogenesis of atopic dermatitis (AtD) were presented, including its important aspects: genetic predisposition for atopic illness, disorder of epidermal barrier integrity and cascade of immune responses initiating allergic inflammation in the skin. Key molecular mechanisms of acute and chronic phases of AtD were described, as well as general criteria for diagnostics and directions of AtD treatment in children based from pathogenic point of view.

Keywords: atopic dermatitis, children, triad of pathogenesis, external therapy.

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое, наследственно обусловленное аллергическое воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы формирования, клинически характеризующиеся зудом, возрастной морфологией высыпаний, локализацией [1–3].

АтД одно из самых распространенных аллергических заболеваний у детей и вызывает интерес у специалистов разного профиля — педиатров, аллергологов, дерматологов. АтД встречается во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах [4, 5]. К настоящему времени распространенность АтД в Европе составила 15,6%, в США — 17,2%, в Японии — 24%, в России — 30–35%, что отражает неуклонный рост частоты выявления АтД в течение последних трех десятилетий [4, 6].

Воспаление и зуд кожи, косметические дефекты, нарушения сна настолько изменяют больного ребенка, существенно снижая качество его жизни, что являются тяжелым психофизиологическим бременем не только для него, но и для всех членов семьи [7, 8]. Кроме того, АтД является первым проявлением «аллергического марша» и значимым фактором риска развития аллергического

ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) у детей [9].

Патогенез АтД

Молекулярные исследования, проведенные в последние годы, способствовали созданию новой концепции патогенеза АД, включающей триаду ведущих механизмов: генетическая предрасположенность к атопии, нарушения целостности эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже [10].

Установлено, что АтД является генетически обусловленным заболеванием. Это подтверждают раннее начало болезни, высокая степень конкордантности (77% у однояйцевых близнецов и только 15% — у двуяйцевых), а также двукратное увеличение риска болезни у ребенка, один из родителей которого страдает атопией. В случае если больны оба родителя, риск возрастает более чем в 5 раз [11]. При этом выделено несколько групп генов-кандидатов, связанных с АтД: гены факторов гуморального иммунного ответа; метаболизма медиаторов воспаления; рецепторов цитокинов; факторов транскрипции и др. [12].

В реализации наследственной предрасположенности при АтД участвуют многочисленные триггеры и факторы внешней среды. Особая роль принадлежит высокой антигенной нагрузке на плод при патологическом течении

беременности и родов, нарушениях питания матери во время беременности и лактации, а также раннему искусственному вскармливанию, раннему введению прикорма и использованию продуктов, не соответствующих возрасту ребенка [13, 14]. Значимыми факторами риска АтД являются патология органов желудочно-кишечного тракта и особенно изменения микробиоты кишечника, которые приводят к нарушениям пищеварительного барьера и повышенному всасыванию различных антигенов [13]. Существенный риск АтД создают также нарушения экологии, среды обитания и микроокружения ребенка, которые усиливаются современными стандартами жизни [13, 15].

Патогенетически значимым фактором формирования АтД является недостаточность барьерной функции кожи, которая ассоциирована с мутациями в гене, кодирующем филаггрин (ФЛГ) [16]. Эпидермальный барьер, состоящий из корнеоцитов, расположенных в двухслойном липидном матриксе, обеспечивает механическую защиту пласта кератиновых фибрилл и является сложной биосенсорной системой, поддерживающей водно-липидный баланс кожи, блокирует потерю необходимых веществ и воды, защищает от проникновения токсинов, патогенных микроорганизмов и аллергенов в более глубокие слои кожи [17].

Филаггрин (производное от «filament aggregating protein») — ключевой гидро-

фильный белок эпидермиса, агрегирующий филаменты кератина и создающий структурную матрицу, «сшивает» кератиновые филаменты нековалентными связями, что приводит к коллапсу зернистых клеток в плоские безядерные чешуйки. Мутации ФЛГ определяют полную или частичную потерю функций филагтрина, что нарушает темпы конечной дифференцировки эпидермиса, состояние эпидермального дифференцировочного комплекса, делают кожу более чувствительной к действию внешних факторов и предрасполагают к тяжелому течению АТД [18, 19]. Недавно было установлено также, что уменьшение продукции ФЛГ способствует активации Th17 — особого подтипа клеток, продуцирующих ИЛ-17, который ответственен за хронизацию аллергического воспаления в коже. Считается, что генетическая патология филагтрина является ключевым звеном последующей эволюции АТД в виде «атопического марша» [20, 21]. Темпы формирования воспаления кожи при АТД связаны с нарушениями целостности эпидермального барьера, которую обеспечивают ороговевшие клетки эпидермиса, водно-липидная мантия, покрывающая его поверхность и микробиом кожи [22]. Повреждения кожного барьера связаны также с нарушениями функций сериновых протеаз — эндопептидаз. Эти ферменты сильно различаются по специфичности действия, их активность у больных АТД существенно увеличивается, что приводит к активному разрушению белков, отвечающих за целостность рогового слоя, а именно к биодеградации десмоглеина-1 в корнеодесмосомах и Т-клеточному воспалению [23]. При этом имеют значение наследственно обусловленные нарушения биосинтеза липидов в коже, что приводит к дефициту церамидов и полиненасыщенных жирных кислот, особенно γ -линоленовой кислоты ($\omega 6$), нарушает гидролипидный слой кожи, увеличивает трансэпидермальные потери воды, определяет ее выраженную сухость и повышает чувствительности к различным раздражителям [23, 24].

Вместе с тем доказана генетическая детерминированность клеточных особенностей кожи больных АТД, характеризующаяся накоплением клеток Лангерганса (КЛ) и эозинофилов-«долгожителей», устойчивых к апоптозу, в коже больных детей, что увеличивает их циркуляцию в крови до 3 мес (в норме — не более 1 мес), проявляется нарушениями митотической активности и усилением

пролиферативных процессов в эпидермисе [25].

Кроме того, в коже больных АТД обнаружен дефицит продукции антимикробных пептидов, необходимых для защиты против бактерий, грибов и вирусов. Ингибирование экспрессии кератиноцитами одного из таких пептидов (β -дефензина 2) в условиях высокой продукции Th2-цитокинов объясняет повышенную колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* при АТД. При зуде и расчесах инфицирование кожи патогенной флорой многократно увеличивается, что ингибирует апоптоз, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и обуславливает хронизацию воспаления в коже [26].

Несомненным достижением последних лет является установление значимости нарушений микробиоты кожи и кишечника как облигатных факторов, определяющих темпы развития АТД, особенно у детей раннего возраста [27]. Установлено, что микробиом кожи производит противомикробные вещества, противостоящие патогенам и укрепляющие функции Т-лимфоцитов кожи [28, 29].

Микробиом кишечника играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием при формировании атопии [30, 31]. Так, установлено, что у 80–95% больных АТД отмечаются нарушения микробиоты кишечника, при этом наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* и др. [31, 32], что в свою очередь приводит к повышенной колонизации кожи *Staphylococcus aureus*. Колонизация кожи золотистым стафилококком и наличие грибковой инфекции (*Candida albicans*) способствуют активации Th17 в коже, что увеличивает тяжесть течения АТД [33].

Понятно, что молекулярные и клеточные нарушения кожного барьера при его взаимодействии с аллергенами запускают каскад последующих фаз аллергического воспаления при АТД. В реализации транскутанного переноса аллергенов и воспаления кожи принимают участие многие клетки: кератиноциты, эпидермальные дендритные клетки (КЛ), лимфоциты, тучные клетки, тканевые эозинофилы и макрофаги [34].

Кератиноциты инициируют иммунный ответ кожи, немедленно после получения антигенного сигнала они начинают продуцировать в больших

количествах тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP — thymic stromal lymphopoietin), индуцирующий миграцию КЛ в лимфатические узлы, где эти клетки выполняют антигенпрезентирующую функцию, направленную на индукцию иммунного ответа против чужеродного антигена [35, 36].

КЛ являются основными клетками иммунной системы кожи, ответственными за IgE-опосредованное накопление аллергенов в коже и их презентацию Т-лимфоцитам. Это высокопотентные антигенпрезентирующие клетки кожи, ответственные за развитие острой фазы аллергического воспаления в коже и переключения на Th2-иммунный ответ. Число КЛ в коже больных АТД значительно выше, чем у здоровых лиц, — в этом одна из причин преимущественного поражения кожи при АД. Причем КЛ экспрессируют TSLR в большей степени, чем другие клетки, и являются первичными отвечающими клетками на TSLP, что прямо связывает этот цитокин с развитием аллергического ответа [37].

При этом установлено, что иммунопатогенез АТД характеризуется прежде всего изменениями дифференцирования Т-лимфоцитов и профиля их цитокиновой секреции. Активация Т-хелперов при АТД способствует переключению их в сторону Th2-хелперов и сопровождается повышением продукции специфических Th2-цитокинов — интерлейкинов — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и фактора некроза опухолей (ФНО- α), которые стимулируют преимущественно продукцию IgE и определяют формирование аллергической реакции [38]. Избыток ИЛ-4 инициирует активацию преимущественно Th2-клеток. Активированные Т-лимфоциты обнаруживаются в эпидермисе больных АТД как при остром, так и при хроническом воспалении [39].

Такая дифференцировка Т-хелперов в процессе формирования сенсибилизации называется в последние годы Th1/Th2-парадигмой. Выявленный дисбаланс между субклассами Т-хелперов и установление его роли в развитии поражений кожи при АТД изменили представление о диагностическом значении повышения числа Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/Т-супрессоры) [40].

Очевидно, что эти клетки с помощью схожего профиля цитокинов, мембраносвязанных молекул и секретируемых В-лимфоцитами IgE-антител создают сеть взаимонаправленных сигналов,

запускающих и поддерживающих аллергическое воспаление кожи [41].

Острая фаза АтД

Острая фаза АтД характеризуется тем, что поступающий аллерген распознается фиксированными на тучной клетке антителами, происходит агрегация IgE и перекрестное реагирование двух или более FcεRI. Этот сигнальный каскад очень быстро (минуты) приводит к активации тучных клеток, выделению преформированных (гистамин, серотонин, триптазы, химазы) и вновь образующихся медиаторов аллергии (ПГ D2 и ПГ F2 α, тромбоксан A2, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и лейкотриены — ЛТ B4, ЛТ D4, ЛТ C4, ЛТ E4), которые определяют острое развитие ранней фазы аллергического ответа и ее клиническую манифестацию. Эти же медиаторы (ФАТ и ЛТ B4) ответственны за продолжительную активацию эозинофилов, нейтрофилов, тромбоцитов и Т-лимфоцитов, поддержание воспаления в коже и развитие отсроченной реакции. Очевидно, что острое воспаление кожи связано с активацией Th2-клеток и преимущественной продукцией ИЛ-4, который является центральным цитокином аллергического ответа при АтД, его важнейшая особенность состоит в том, что на этой стадии ИЛ-4 ингибирует продукцию ИФН-γ и подавляет дифференцировку лимфоцитов в Th1-клетки, направляя ее в Th2-хелперы. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 способствуют переключению изотипа В-клеток на синтез IgE. Наряду со стимуляцией IgE-ответа ИЛ-4 и ИЛ-10 оказывают угнетающее воздействие на Th1-клетки, при этом блокируется контроль за активностью Th2-клеток путем реципрокного действия ИФН-γ, что приводит к персистирующей гиперпродукции IgE, и таким образом замыкается порочный круг атопического воспаления.

Вместе с тем повышение уровней ИЛ-4 обуславливает уменьшение продукции филагрина, что способствует активации Th17 — особого подтипа клеток, продуцирующих ИЛ-17, который как значимый медиатор аллергии ответственен за хронизацию аллергического воспаления в коже преимущественно за счет усиления экспрессии генов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, увеличения синтеза IgE и IgG1 и повышения количества эозинофилов. Цитокины ИЛ-17A и ИЛ-17F также обладают провоспалительными свойствами, способны индуцировать продукцию цитокинов Th2-лимфоцитами и вызывать развитие эозинофилии [42].

Хроническая фаза АтД

Хроническая фаза АтД начинает формироваться уже через 4–6 часов после разрешающего воздействия аллергена. Она сопровождается изменениями цитокинового профиля. Th2-хелперы, активно вовлеченные в механизмы формирования этой фазы АтД, продуцируют преимущественно ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и ИЛ-16. Медиаторами хронизации АтД становятся также ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ, а при длительном течении кожного процесса — ИЛ-3 и колониестимулирующий фактор макрофагов и гранулоцитов (GM-CSF). Доказано, что под действием цитокинов, образующихся разными подтипами клеток: Th2 (ИЛ-5), Th17 (ИЛ-17), Th1 (ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН-γ) усиливается миграция эозинофилов, тучных клеток, базофилов и макрофагов в воспалительный очаг, изменяется экспрессия филагрина в коже, нарастает инфильтрация воспалительно измененных тканей, что способствует ремоделированию кожи и определяет темпы хронизации аллергического воспаления [43]. В этой фазе ИЛ-5 и ИЛ-32 играют ведущую роль в регуляции функциональной активности эозинофилов и кератиноцитов. У больных АтД в связи с отсроченностью апоптоза наблюдается повышенная выживаемость активированных эозинофилов, продуцирующих высокие уровни основного белка эозинофилов, что считается одной из причин поддержания и прогрессирования хронического аллергического воспаления кожи.

Вместе с тем недавно установлено, что ведущим медиатором усиления и персистенции аллергического воспаления в коже является периостин (регуляторный белок — остеобластспецифический фактор 2), эндогенная продукция которого фибробластами существенно увеличивается под действием Th2-цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-13) [44]. Стимулированные фибробласты производят периостин, который взаимодействует с α_v-интегрином, его функциональным рецептором на кератиноцитах, существенно увеличивая образование провоспалительных цитокинов (включая TSLP), что соответственно ускоряет Th2-иммунный ответ. Причем высокая экспрессия периостина в коже больных АтД тесно коррелирует с тяжестью течения АтД. Периостин замыкает порочный круг, который связывает Th2-тип иммунного ответа для кератиноцитов и играет важную роль в усилении и хронизации аллергического воспаления кожи. Причем торможение про-

дукции периостина или α_v-интегрина предупреждает прогрессирование аллерген-индуцированного воспаления кожи [45].

Очевидно, что количественный анализ периостина, белка, специфического для эозинофильного воспаления, может быть биомаркером ремоделирования кожи при хроническом течении АтД. Это перспективный путь дает четкое понимание стадии клинического процесса и возможность адекватно назначать индивидуальную противовоспалительную терапию.

В последние годы выявлено также участие витамина D (холекальциферол) в формировании кожного барьера посредством усиления продукции филагрина и увеличения пролиферации кератиноцитов при АтД. Установлено важнейшее значение витамина D в активации функционального состояния Т-лимфоцитов и ускорении их пролиферации и дифференцировки. Активация рецепторов витамина D угнетает активность дендритных клеток, приводит к усилению Th2-клеточного ответа и подавлению Th1-ответа, а также смещению баланса в сторону повышенной продукции противовоспалительных цитокинов [46]. Эти эффекты связывают с участием витамина D в иммуномодуляции и дифференциации клеток, посредством изменения баланса кальция и связывания ядерных рецепторов, которые регулируют транскрипцию генов. При АтД выявлена прямая зависимость между величиной дефицита витамина D и тяжестью течения заболевания [47]. Полагают также, что высокая распространенность АтД в последние годы может быть следствием недостаточности витамина D и низкого солнечного облучения, обусловленных изменением образа жизни и рациона [47].

Таким образом, патогенез АтД сочетает в себе дисбаланс клеточного иммунитета и активацию клеточно-опосредованной аллергической реактивности. При этом цитокины Th2-типа образуются в более высоких концентрациях, чем цитокины Th1-типа. Недостаточность ИФН-γ обуславливает повышенное высвобождение Th2-хелперами проаллергических цитокинов и немедленные реакции повышенной чувствительности. ИЛ-12 и ИФН-γ действуют как факторы торможения образования и высвобождения хелперами медиаторов анафилаксии и GM-CSF. Установлено, если в ранние периоды онтогенеза не происходит определенной стимуляции бактериальными антигенами наивных Т-лимфоцитов

для дифференцировки в Th1-хелперы, то число данных хелперов в организме в последующие периоды онтогенеза является недостаточным для подавления секреции медиаторов анафилаксии.

Диагностика АтД

Правильное понимание механизмов патогенеза АтД на разных стадиях его формирования у детей позволяет адекватно оценивать течение болезни и своевременно поставить правильный диагноз, который основывается преимущественно на клинических данных, так как объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз АтД, пока не существует [48]. Обследование включает тщательный сбор аллергоанамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса, а также аллергологические исследования.

Основными диагностическими критериями АтД являются:

- зуд кожи;
- наследственная отягощенность по атопии;
- ранняя манифестация первых симптомов;
- типичная морфология высыпаний и локализация;
- хроническое рецидивирующее течение;
- неспецифическая гиперреактивность кожи.

В формирования АтД выделяют три стадии, которые могут быть разделены периодами ремиссии или непрерывно переходить одна в другую [49].

Младенческая стадия развивается у детей в возрасте до двух лет и в 70% случаев проявляется выраженной экссудацией с развитием эритемы кожи, отека, высыпаний в виде папул и микро-везикул (экссудативная форма), которые локализованы преимущественно на лице или имеют распространенный характер. У 30% больных развивается эритематосквамозная форма АтД с характерной гиперемией, инфильтрацией и легким шелушением кожи без экссудации [13].

Детская стадия наблюдается у детей от двух до 13 лет и проявляется складчатым характером поражений, утолщением кожи, гиперкератозом, наличием эритематозных папул с последующим появлением лихеноидных папул и очагов лихенификации с локализацией в складках кожи (лихеноидная форма).

Пубертатная стадия АтД проявляется чаще у детей старше 13 лет резко выраженной лихенизацией, сухостью и шелушением кожи, с преимущественным поражением лица и верхней части

туловища и характеризуется непрерывно рецидивирующим течением [13].

По распространенности различают: ограниченный АтД — с локализацией на коже лица и площадью поражения не более 5%; распространенный АтД — с площадью поражения 5–50%; диффузный АтД — с обширным поражением кожи более 50% [49]. По степени тяжести выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение АтД.

Оценку тяжести клинических проявлений АтД проводят по шкалам: SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), EASY (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score) [49]. В нашей стране широкое распространение получила шкала SCORAD, которая используется для определения динамики клинических проявлений, тяжести течения и оценки эффективности лечения АтД [13].

Аллергологические исследования

Кожные тесты с аллергенами (прик-тест, скарификационные кожные пробы) выявляют IgE-опосредованные аллергические реакции; проводятся аллергологом при отсутствии острых проявлений АтД. Прием антигистаминных препаратов, нейрорепрессантов снижает чувствительность кожных рецепторов и может привести к получению ложноотрицательных результатов, поэтому эти препараты следует отменить за 3–7 дней до предполагаемого срока исследования.

Диагностическую элиминационную диету назначают для подтверждения или исключения пищевой аллергии (особенно в случаях сенсibilизации). Ее эффективность оценивается в динамике, обычно спустя 2–4 недели после строгого выполнения диетических рекомендаций. Провокация пищевыми аллергенами (диагностическое введение продукта) нужна для подтверждения диагноза и для оценки формирования толерантности, а также после проведения десенсibilизации к аллергенам.

Диагностика *in vitro* проводится по направлению аллерголога и включает определение концентрации общего IgE и аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови. Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови не имеет диагностической значимости при АтД, так как низкий уровень общего IgE не указывает на отсутствие атопии и не является критерием исключения диагноза АтД.

Анализ аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови предпочтителен у больных с распространенными кожными проявлениями АтД; при невозможности отмены принимаемых антигистаминных препаратов; при сомнительных результатах кожных тестов или при отсутствии корреляции клинических проявлений и результатов кожных тестов; при наличии высокого риска развития анафилактической реакции на определенный аллерген при проведении кожного тестирования.

Не рекомендуется определение уровня специфических IgG и их субклассов при обследовании больных с АтД в связи с отсутствием их клинической информативности.

Молекулярная диагностика аллергии позволяет сделать заметный шаг в повышении точности диагностики IgE-опосредованной сенсibilизации, особенно при сочетании АтД и пищевой аллергии. Основой такой диагностики является определение сенсibilизации к аллергенам на молекулярном уровне с использованием природных очищенных или рекомбинантных молекул аллергенов, т.е. их компонентов, а не экстрактов. При этом выделяются: мажорные (главные) аллергены — это обычно видоспецифические белки (по ним можно определить, к какой группе относится данный белок). Обычно они устойчивы к нагреванию, крупные по размерам и содержатся в данном аллергене в большом количестве; минорные (второстепенные) аллергены — это белки меньших размеров и количества. Минорные белки часто встречаются одновременно в нескольких аллергенах и именно из-за них развивается перекрестная аллергия. Молекулярная диагностика аллергии позволяет предсказывать случаи перекрестной реактивности, является основой назначения специфической иммунотерапии и прогнозирования ее эффективности и позволяет прогнозировать развитие толерантности к некоторым пищевым продуктам [50].

Лечение АтД у детей

Современная концепция лечения АтД рекомендует раннее вмешательство при появлении первых симптомов АтД и восстановление кожного барьера в младенческой стадии для предупреждения поступления аллергенов через кожу, что оказывает благоприятное влияние на течение болезни и определяет ее прогноз. Лечение АтД должно быть комплексным и патогенетическим с использованием современных средств и технологий, направленных

на купирование аллергического воспаления в коже и сохранение длительной ремиссии [51, 52].

Основными направлениями лечения АтД являются: элиминация причинно-значимых аллергенов с назначением диетотерапии и контролем неблагоприятных факторов внешней среды; системная фармакотерапия антигистаминными препаратами; дифференцированная коррекция сопутствующей патологии (болезни органов пищеварения и восстановление микробиоты кишечника), нормализация функционального состояния нервной системы, иммунотерапия, наружное лечение.

Первыми необходимыми компонентами эффективного управления болезнью являются элиминационные мероприятия и контроль за факторами внешней среды [13].

Элиминационная диета (ЭД) основана на исключении из рациона пищевых продуктов, роль которых доказана в обострении АтД. ЭД должна быть адекватной возрасту детей, сбалансированной по жирам, белкам, углеводам, с соблюдением принципа обязательной замены исключенных продуктов питания равноценными без аллергизирующих факторов. Длительность ЭД определяется индивидуально и должна составлять не менее 6–12 мес. По истечении этого срока проводится аллергологическое обследование, определяющее возможность включения в рацион «виновного» продукта [13].

Контроль за факторами внешней среды является обязательным этапом эффективного лечения АтД, который включает ограничение поступления аэроаллергенов и поллютантов в жилище — обеспечение хорошей вентиляции, оптимальной влажности, температуры и чистоты воздуха; уменьшение коллекторов пыли в микроокружении больного ребенка (ковры, книги, цветы, мягкая мебель, игрушки), запрет на использование перьевых и пуховых подушек и одеял. Запрещается содержание в квартире больного АтД домашних животных, птиц, аквариумов, а также пользование одеждой из меха и шерсти [13].

При лечении АтД у детей нужно учитывать соотношения генетических характеристик, факторов окружающей среды и индивидуальных механизмов формирования патологии кожи, что определяет возможности достижения максимальной эффективности проводимой терапии [53, 54]. Такой подход

определяет необходимость разработки персонализированного лечения больных с различными фенотипами АтД [55]. При этом следует учитывать, что довольно часто причинами недостаточной эффективности лечения АтД у детей являются: неправильно поставленный диагноз, низкая приверженность пациентов к лечению, недооценка повторных контактов с причинно-значимыми аллергенами и другими триггерами, наличие сопутствующих заболеваний, неадекватное или несвоевременное применение необходимых лекарственных препаратов, неправильный уход за кожей, отсутствие преемственности лечения на разных этапах оказания медицинской помощи больным [13, 56, 57].

Фармакотерапия АтД определяется его формой и течением. Антигистаминные препараты являются часто используемыми медикаментами для лечения больных АтД, особенно при обострении [58].

В современных условиях не рекомендуется назначать антигистаминные препараты старого поколения, особенно при сочетании АтД с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой из-за их низкой эффективности и побочных эффектов — прежде всего выраженного М-холинолитического эффекта и седативного действия. Доказано, что их длительное и регулярное применение приводит к нарушениям когнитивных функций у детей [59, 60]. Именно поэтому предпочтение необходимо отдавать антигистаминным препаратам 2-го поколения (лоратадин, дезлоратадин, цетиризин), так как они имеют высокую специфичность и сродство к H1-рецепторам, не обладают М-холинолитическим действием, не имеют седативного и кардиотоксического эффектов, не вызывают тахифилаксии, действуют на обе фазы течения АтД и имеют детские лекарственные формы [52].

Важная роль в комплексном лечении АтД отводится коррекции сопутствующей патологии. Прежде всего, мы рекомендуем дифференцированную коррекцию патологии органов пищеварения. С этой целью по показаниям следует назначать цитопротекторы (Вентер, Де-Нол), антисекреторные препараты (Фосфалюгель, Маалокс), регуляторы моторики (Мотилиум, Тримедат), гепатопротекторы (Эссенциале форте, Хофитол). Обязательна эффективная эрадикационная терапия хеликобактерной инфекции. Для коррекции пищеварения и компенсации наруше-

ний функций поджелудочной железы при АтД у детей проводится заместительная терапия ферментными препаратами в виде микросфер (Креон, Панцитрат).

Обязательным является восстановление микробиоты кишечника: при синдроме избыточного бактериального роста необходима санация условно-патогенной флоры с использованием кишечных антисептиков (Эрсефурил, Энтерол) с последующей заместительной терапией пробиотиками (Рела Лайф, Линекс) или синбиотиками (нормофлоры, Нормоспектрум) [61, 62].

Необходимо обеспечить оптимальное психоэмоциональное состояние ребенка и осуществлять его коррекцию седативными и вегетотропными препаратами, а по показаниям — нейрореплетиками [63].

Иммунотерапия АтД включает аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ), использование иммуномодуляторов, иммуносупрессантов.

АСИТ является патогенетическим методом лечения АтД, действует на все звенья аллергического процесса. Однако в международных документах применение АСИТ не входит в стандарты лечения, так как ее эффективность не доказана.

Имунофармакотерапия АтД направлена на коррекцию иммунной фазы аллергической реакции. С этой целью используются иммуномодуляторы — соединения, обладающие иммуностимулирующей активностью и в терапевтических дозах восстанавливающие функции иммунной системы. Они назначаются при тяжелом течении АтД, осложненном вторичной инфекцией (бактериальной, герпетической и кандидозной), а также при наличии признаков вторичной иммунной недостаточности [64].

Иммуносупрессивная терапия (системные кортикостероиды, цитостатики, циклоспорин) применяется при особенно тяжелом течении АтД и недостаточной эффективности всех других методов лечения АтД [65, 66].

Наружная терапия является обязательной и важнейшей частью комплексного лечения АтД у детей. Она должна быть патогенетически обоснованной, дифференцированной и персонализированной, ее следует проводить с учетом патологических изменений кожи на основе рационального использования различных форм топических лекарственных средств [13, 52].

Целями наружной терапии АтД у детей являются: купирование воспа-

ления и зуда путем назначения противовоспалительных средств; улучшение барьерной функции кожи питательными и увлажняющими средствами (эмолянтами); обеспечение правильного ежедневного ухода за кожей.

Новым направлением наружного лечения АТД является восстановление естественного микробиома кожи с использованием кремов, содержащих лизаты непатогенных бактерий [67].

Для проведения рациональной наружной терапии АТД необходимо оценить характер морфологических изменений кожи и выбрать лекарственное средство с учетом механизма действия; правильно подобрать адекватную лекарственную форму в зависимости от активности воспалительного процесса; провести фармакологическую пробу с выбранным лекарственным средством с оценкой реакции через 20 мин, 3–6 часов и 12–24 часа.

Купирование воспаления и зуда кожи проводят наружными противовоспалительными средствами, содержащими топические глюкокортикостероиды (ТГКС) или нестероидные противовоспалительные препараты [68].

ТГКС являются современным стандартом противовоспалительной терапии, так как действуют на все клетки воспаления. Показаниями к их назначению являются тяжелое течение АТД или выраженное его обострение и отсутствие эффекта от топической нестероидной терапии в течение 3–5 дней. В острый период назначаются ТГКС короткими курсами (5–7 дней), при хроническом течении — по интермиттирующей методике через день или 2 раза в неделю. Особенностью лечения ТГКС при АТД является их применение на фоне обязательного назначения питательных средств для кожи. Нужно учитывать, что при длительном, нерациональном применении ТГКС (особенно фторсодержащих препаратов) или при неправильной методике их нанесения на кожу возможны побочные эффекты. Поэтому при выборе ТГКС следует учитывать их химическую структуру, механизм действия, скорость всасывания и особенности выведения.

Современными и безопасными ТГКС для лечения АТД являются: метилпреднизолон ацепонат, мометазол фуроат, гидрокортизон бутират.

При уменьшения воспаления, при легком и среднетяжелом течении АТД, особенно у маленьких детей, наружную терапию следует начинать с приме-

нения противовоспалительных средств, не содержащих ТГКС. К ним относятся ингибиторы кальциневрина и средства лечебной дерматологической косметики с противовоспалительным эффектом.

Топические ингибиторы кальциневрина включают пимекролимус (Элидел 1% крем) и такролимус (Протопик 0,1% и 0,03% мазь). Пимекролимус используется в наружной терапии легкого и среднетяжелого АТД у детей старше 3 месяцев. Как селективный ингибитор продукции провоспалительных цитокинов, пимекролимус действует на Т-лимфоциты и тучные клетки, но не влияет на КЛ, образование коллагена и пролиферацию кератиноцитов. Поэтому он не вызывает атрофии кожи даже при длительном применении и может наноситься на любые участки кожи. По существу, пимекролимус является средством первой линии для лечения АТД у детей на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки).

Такролимус также является ингибитором кальциневрина, угнетает повышенную продукцию провоспалительных цитокинов и используется при тяжелом и торпидном течении АТД или при отсутствии эффекта лечения ТГКС в виде 0,03% мази у детей старше 2 лет [69].

Для противовоспалительной наружной терапии АТД, особенно у детей раннего возраста, все шире используются средства лечебной дерматологической косметики: крем Cu-Zn, Атодерм Р.О. цинк, Трикзера+, Сикальфат, Атопик успокаивающий. Эти препараты можно применять с рождения, они обладают противовоспалительным и асептическим действием, способствуют заживлению повреждений эпидермиса, успокаивают и увлажняют кожу.

Обязательным этапом оптимального наружного лечения АТД является коррекционная терапия — восстановление целостности кожи с помощью питательных и увлажняющих средств (эмолянтов), направленное на гидратацию и питание кожи с использованием увлажняющих и питательных средств [70]. Эти средства базового ухода наносятся на кожу ежедневно, регулярно, не менее 2 раз в день, как на фоне применения топических противовоспалительных средств, так и (что особенно важно!) в период, когда симптомы АТД отсутствуют. Использование этих препаратов способствуют удлинению периодов ремиссии, сокращению числа обострений, уменьшению потребности в ТГКС.

Для постоянного ухода за чувствительной кожей больных АТД следует



**УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ КОЖИ
И САМОЧУВСТВИЕ МАЛЫША**



- Самые необходимые средства
- Доказанные эффективность и безопасность
- Для детей с грудного возраста

Полноценный уход за кожей при атопическом дерматите



1

Кожа ребенка с АТД должна содержаться в чистоте с головы до пяток



2

Эмолянты следует применять постоянно в течение дня, чтобы кожа не была сухой ни минуты



3

На раздраженную кожу (за исключением мокнущих участков) следует наносить успокаивающие средства, снимающие зуд и раздражение

Реклама

www.atopicbaby.ru

использовать смягчающие и питательные средства с простой формулой, без риска формирования аллергической реакции. Именно поэтому перспективны современные средства лечебной дерматологической косметики, специально разработанные для ежедневного ухода при АтД: питательный лосьон Сетафил Restoraderm, крем Ксемоз, Атопик, Трикзера, Атодерм, Экзомега.

Необходимым звеном наружной терапии АтД является правильный ежедневный уход за кожей больных детей — ежедневное очищение кожи с использованием мягкой моющей основы, что уменьшает патологические изменения в эпидермисе, восстанавливает его функции и предупреждает обострение болезни. Такой уход повышает эффективность лечения АтД и способствует увеличению продолжительности его ремиссии.

При этом важно отметить, что прежняя установка дерматологов, запрещающая купание детей при АтД (особенно при обострении заболевания), является устаревшей и неправильной по существу.

Наш клинический опыт свидетельствует, что ежедневное купание больного ребенка активно очищает и гидратирует кожу, обеспечивает лучший доступ лечебных и питательных средств и улучшает функции эпидермиса. При этом лучше использовать непродолжительные (10 мин) прохладные ванны 36 °C (горячие ванны вызывают обострение!) с мягкой моющей основой pH 5,5, не содержащей щелочи. Следует применять новые средства дерматологической косметики для детей — мыла, гели, муссы, которые специально разработаны для очищения атопической кожи: гель Сетафил Restoraderm, гель Липикар синдет, гель Cu-Zn⁺, гель Атопик, мыло Атодерм. После ванны нужно только промокнуть поверхность кожи, не вытирая ее досуха, и обязательно нанести увлажняющий крем: питательный лосьон Сетафил Restoraderm, крем Ксемоз, Атопик, Трикзера, Атодерм, Экзомега [13].

Новым важным звеном наружной терапии является восстановление микробиома кожи с использованием кремов, содержащих лизаты непатогенных бактерий, которые восстанавливают естественный микробиом кожи, не позволяют размножаться патогенным бактериям, восстанавливают и укрепляют кожный барьер [71, 72]. С этой целью хорошо зарекомендовал себя крем-бальзам Липикар AP⁺, который содержит лизаты непатогенных

бактерий *Vitreoscilla filiformis*, термальную воду и липиды [67, 71].

Правильный уход за кожей детей, страдающих АтД, путем очищения, питания и увлажнения обеспечивает ее защиту от действия вредных факторов, оптимизирует водно-липидный баланс и состояние кожных покровов, существенно увеличивает продолжительность ремиссии и улучшает психосоматическое состояние больных.

Таким образом, новые аспекты патогенеза АтД являются основой для эффективного управления течением болезни путем использования элиминационных мероприятий, системного и наружного лечения с применением современных дерматологических технологий, что обеспечивает стойкую ремиссию и значительно улучшает качество жизни больных детей. ■

Литература

1. Schnopp C., Mempel M. Atopic dermatitis in children. New aspects // Hautarzt. 2015; 66 (4): 245–251.
2. Heratizadeh A., Werfel T. Anti-inflammatory therapies in atopic dermatitis // Allergy. 2016; 71 (12): 1666–1675.
3. Смирнова Г. И. Управление течением болезни: атопический дерматит у детей // Российский педиатрический журнал. 2014; 17 (6): 45–53.
4. Cipriani F., Dondi A., Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema // Pediatr Allergy Immunol. 2014; 25 (7): 630–638.
5. Schäkel K., Döbel T., Bosselmann I. Future treatment options for atopic dermatitis — small molecules and beyond // J Dermatol Sci. 2014; 73 (2): 91–100.
6. Williams H. C. Epidemiology of human atopic dermatitis — seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance // Vet Dermatol. 2013; 24 (1): 3–9.
7. Ben-Gashir M. A., Seed P. T., Hay R. J. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis // Br J Dermatol. 2004; 150: 284–290.
8. Heint D., Prinsen C. A., Drucker A. M., Ofenloch R., Humphreys R., Sach T. et al. Measurement properties of quality of life measurement instruments for infants, children and adolescents with eczema: protocol for a systematic review // Syst Rev. 2016; 5: 25. DOI: 10.1186/s13643-016-0202-z.
9. Scheinmann P., Pham Thi N., Karila C. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy // Arch. Pediatr. 2012; 19 (3): 330–334.
10. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity // J Dermatol Sci. 2013; S0923-1811 (13)00055-8.
11. Kuo C. L., Chen T. L., Liao C. C., Yeh C. C., Chou C. L., Lee W. R. et al. Birth month and risk of atopic dermatitis: a nationwide population-based study // Allergy. 2016; 71 (11): 1626–1631.
12. Tamari M., Tanaka S., Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases // Allergol. Int. 2013; 62 (1): 21–28.
13. Смирнова Г. И. Современная концепция лечения атопического дерматита. М., 2006. 132 с.
14. Lawton S. Atopic eczema: the current state of clinical research // Br J Nurs. 2014; 23 (20): 1061–1066.
15. Hatfield S. J., Rogers N. K., Lloyd-Lavery A., Grindlay D., Barnett R., Thomas K. S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2014. Part 1. Epidemiology, risk factors and outcomes // Clin Exp Dermatol. 2016; 41 (8): 843–846.
16. Liang Y., Chang C., Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms // Clin Rev Allergy Immunol. 2016; 51 (3): 315–328.
17. Van Smeden J., Bouwstra J. A. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients // Curr Probl Dermatol. 2016; 49: 8–26. DOI: 10.1159/000441540.
18. McAleer M. A., Irvine A. D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease // J Allergy Clin Immunol. 2013; 131 (2): 280–291.
19. Thyssen J. P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis // J Allergy Clin Immunol. 2014; 134 (4): 792–799.
20. Scheinmann P., Pham Thi N., Karila C. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy // Arch. Pediatr. 2012; 19 (3): 330–334.
21. Cabanillas B., Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin // Curr Opin Immunol. 2016; 42 (1): 1–8.
22. Wolf R., Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis // Clin Dermatol. 2012; 30 (3): 329–334.
23. Di Z. H., Ma L., Qi R. Q., Sun X. D., Huo W., Zhang L. et al. T Helper 1 and T Helper 2 Cytokines Differentially Modulate Expression of Filaggrin and its Processing Proteases in Human Keratinocytes // Chin Med J (Engl). 2016; 129 (3): 295–303.
24. Kendall A. C., Nicolaou A. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity // Prog Lipid Res. 2013; 52 (1): 141–164.
25. Kubo A., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases // J Clin Invest. 2012; 122 (2): 440–447.
26. Hepburn L., Hijnen D. J., Sellman B. R., Mustelin T., Sleeman M. A., May R. D. et al. The complex biology and contribution of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis, current and future therapies // Br J Dermatol. 2016. DOI: 10.1111/bjd.15139.
27. Arora S. K., Dewan P., Gupta P. Microbiome: Paediatricians' perspective // Indian J Med Res. 2015; 142 (5): 5. 15–24.

28. Salava A., Lauerman A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis // Clin Transl Allergy. 2014; 4: 33. DOI: 10.1186/2045-7022-4-33.
29. Fyhrquist N., Salava A., Auvinen P., Lauerman A. Skin Biomes // Curr Allergy Asthma Rep. 2016; 16 (5): 40. DOI: 10.1007/s11882-016-0618-5.
30. Slattery J., MacFabe D. F., Frye R. E. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood // Clin Med Insights Pediatr. 2016; 10 (1): 91-107.
31. Marrs T., Flohr C. The role of skin and gut microbiota in the development of atopic eczema // Br J Dermatol. 2016; 175 (Suppl 2): 13-18.
32. Brown E. M., Arrieta M. C., Finlay B. B. A fresh look at the hygiene hypothesis: how intestinal microbial exposure drives immune effector responses in atopic disease // Semin Immunol. 2013; 25 (5): 378-387.
33. Kennedy E. A., Connolly J., Hourihane J. O., Fallon P. G., McLean W. H., Murray D. et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year // J Allergy Clin Immunol. 2016. Pii: S0091-6749 (16)30893-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.
34. Oyoshi M. K., He R., Kumar L., Yoon J., Geha R. S. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis // Adv Immunol. 2009; 102 (1): 135-226.
35. Albanesi C. Keratinocytes in allergic skin diseases // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010; 10 (5): 452-456.
36. Jariwala S. P., Abrams E., Benson A., Fodeman J., Zheng T. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis // Clin Exp Allergy. 2011; 41 (11): 1515-1520.
37. Hänel K. H., Cornelissen C., Lüscher B., Baron J. M. Cytokines and the skin barrier // Int J Mol Sci. 2013; 14 (4): 6720-6745.
38. Werfel T., Biedermann T. Current novel approaches in systemic therapy of atopic dermatitis: specific inhibition of cutaneous Th2 polarized inflammation and itch // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015; 15 (5): 446-452.
39. Heratizadeh A. Atopic dermatitis: new evidence on the role of allergic inflammation // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016; 16 (5): 458-464.
40. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. IL-17 and Th17 Cells // Annu. Rev. Immunol. 2009; 27 (4): 485-517.
41. Kaesler S., Volz T., Skabytska Y., Köberle M., Hein U., Chen K. M. et al. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10 // J Allergy Clin Immunol. 2014; 134 (1): 92-99.
42. Kita H. Eosinophils: multifunctional and distinctive properties // Int Arch Allergy Immunol. 2013; 161 (Suppl 2): 3-9.
43. Palmer C. N., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S. P. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nat Genet. 2006; 38: 441-446.
44. Miho Masuoka, Hiroshi Shiraishi, Shoichiro Ohta et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines // J Clin Invest. 2012; 122 (7): 2590-2600.
45. Shiraishi H., Masuoka M., Ohta S. et al. Periostin contributes to the pathogenesis of atopic dermatitis by inducing TSLP production from keratinocytes // Allergol Int. 2012; 61 (4): 563-572.
46. Bscheider M., Butcher E. C. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells // Immunology. 2016; 148 (3): 227-236.
47. Vestita M., Filoni A., Congedo M., Foti C., Bonamonte D. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood // J Immunol Res. 2015; 2015: 257879. DOI: 10.1155/2015/257879.
48. D'Auria E., Banderli G., Barberi S., Gualandri L., Pietra B., Riva E., Cerri A. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target // Asian Pac J Allergy Immunol. 2016; 34 (2): 98-108.
49. Hanifin J. M., Lobitz W. C. Newer concepts of atopic dermatitis // Arch Dermatol. 1977; 113: 663-670.
50. Pastor-Vargas C., Maroto A. S., Díaz-Perales A., Villalba M., Esteban V., Ruiz-Ramos M. et al. Detection of major food allergens in amniotic fluid: initial allergenic encounter during pregnancy // Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27 (7): 716-720.
51. Takeuchi Y. L., Christen-Zaech S. Atopic dermatitis in children: general principles of management // Rev Med Suisse. 2013; 9 (380): 712-717.
52. Смирнова Г. И. Эффективное лечение atopического дерматита у детей // Российский педиатрический журнал. 2012; 5: 23-30.
53. Havstad S., Johnson C. C., Kim H., Levin A. M., Zoratti E. M., Joseph C. L. et al. Atopic phenotypes identified with latent class analyses at age 2 years // J Allergy Clin Immunol. 2014; 134 (3): 722-727.
54. Agache I., Akdis C. A. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine // Allergol Int. 2016; 65 (3): 243-252.
55. Muraro A., Lemanske R. F. Jr., Hellings P. W., Akdis C. A., Bieber T., Casale T. B. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // J Allergy Clin Immunol. 2016; 137 (5): 1347-1358.
56. Slater N. A., Morrell D. S. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis // Clin Dermatol. 2015; 33 (3): 289-299.
57. Lalan M., Baweja J., Misra A. Atopic Dermatitis: Drug Delivery Approaches in Disease Management // Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2015; 32 (4): 323-361.
58. Simons F. E., Simons K. J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress // J Allergy Clin. Immunol. 2011; 128 (6): 1139-1150.
59. Theoharides T. C., Stewart J. M. Antihistamines and Mental Status // J Clin Psychopharmacol. 2016; 36 (3): 195-197.
60. Shinohara M., Yamada M. Drug-induced Cognitive Impairment // Brain Nerve. 2016; 68 (4): 421-428.
61. Betsi G. I., Papadavid E., Falagas M. E. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials // Am J Clin Dermatol. 2008; 9 (2): 93-103.
62. Rather I. A., Bajpai V. K., Kumar S., Lim J., Paek W. K., Park Y. H. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview // Front Microbiol. 2016; 7: 507. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00507.
63. Brunner P. M., Silverberg J. I., Guttman-Yassky E., Paller A. S., Kabashima K., Amagai M. et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder // J Invest Dermatol. 2017; 137 (1): 18-25.
64. Dong-Ho Nahm. Personalized Immunomodulatory Therapy for Atopic Dermatitis: An Allergist's View // Ann Dermatol. 2015; 27 (4): 355-363.
65. Werfel T., Biedermann T. Current novel approaches in systemic therapy of atopic dermatitis: specific inhibition of cutaneous Th2 polarized inflammation and itch // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015; 15 (5): 446-452.
66. Howell M. D., Parker M. L., Mustelin T., Ranade K. Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis // Allergy. 2015; 70 (8): 887-896.
67. Nakatsuji T., Gallo R. L. Dermatological therapy by topical application of non-pathogenic bacteria // J Invest Dermatol. 2014; 134 (1): 11-14.
68. Heratizadeh A., Werfel T. Anti-inflammatory therapies in atopic dermatitis // Allergy. 2016; 71 (12): 1666-1675.
69. Kim K. H., Kono T. Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas // Int. J. Dermatol. 2011; 50 (9): 1153-1161.
70. Simpson E. L., Chalmers J. R., Hanifin J. M., Thomas K. S., Cork M. J., McLean W. H. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention // J Allergy Clin Immunol. 2014; 134 (4): 818-823.
71. Arora S. K., Dewan P., Gupta P. Microbiome: Paediatricians' perspective // Indian J Med Res. 2015; 142 (5): 515-524.
72. Gueniche A., Knaudt B., Schuck E., Volz T., Bastien P., Martin R. et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // Br J Dermatol. 2008; 159 (6): 1357-1363.

Возможности проведения аллерген-специфической иммунотерапии у полисенситизированных пациентов

Е. С. Коровкина*, ¹, кандидат медицинских наук

И. М. Воронцова**, кандидат биологических наук

* ФГБНУ НИИ ВС им. И. И. Мечникова, Москва

** ФГБОУ ВО ЯГМУ, Ярославль

Резюме. В настоящее время проблема полисенситизации является актуальной как в педиатрической аллергологической практике, так и у взрослого населения. Именно поэтому ранняя грамотная алергодиагностика и проведение профилактических и лечебных мероприятий являются необходимым условием для предотвращения прогрессирования atopического заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, кожные пробы, компонентная алергодиагностика, сенситизация.

Abstract. Currently, the problem of poly-sensitization is relevant to both the pediatric and adult population. That's why early allergic diagnosis and preventive and therapeutic measures are essential for prevention of atopical disease progression, and improve the quality of life.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, skin testing, component-resolved diagnostics, sensitization.

Число пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, ежегодно увеличивается. По официальным данным, аллергическим ринитом в мире страдают более 500 млн человек, однако реальные данные о заболеваемости могут существенно отличаться в большую сторону [1, 2]. Респираторная аллергия не является статичным, неизменным состоянием. Сенситизация к аэроаллергенам имеет тенденцию к естественному развитию, выражающемуся в расширении спектра сенситизации и утяжелении симптоматики [3, 4].

Рекомендации Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (The Global Allergy

and Asthma European Network, GA²LEN)/Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) указывают на то, что число аллергенов, к которым сенситизирован пациент, менее важно, чем клинические проявления, вызванные сенситизацией к тому или иному аллергену. Среди пациентов, обращающихся за помощью к алергологу, значительная часть является полисенситизированными. В Европе их доля составляет 12,8–25,3%, в США — 38,8%, в России в разных географических регионах колеблется от 29,6% до 72% [1, 5, 6]. Пациенты с респираторной аллергией средней и тяжелой степени в 50–80% оказываются полисенситизированными [7]. Расширение спектра сенситизации прослеживается при анализе пациентов разных возрастных групп:

так, во Франции среди детей младше 11 лет доля полисенситизированных составляет 54%, среди подростков — 61,7%, среди взрослых — 64,8% [8].

По данным Arbes с соавт., при проведении кожного прик-тестирования 165 детей с бронхиальной астмой в возрасте 1,5–8 лет сенситизированными к одному из аллергенов (клещу домашней пыли, пылевцым, эпидермальным, грибковым) оказались все обследованные. Повторное тестирование тех же пациентов в промежутке времени от 2 до 10 лет выявило полисенситизацию в 43,6% случаев: в группе детей младше 5 лет их доля составила 47,9%, у более старших детей — 37,3%. При этом дети с моносенситизацией к клещу домашней пыли в 45,4% приобрели полисенситизацию, тогда как у моносенситизированных к пылевцым

¹ Контактная информация:
eskorovkina@yandex.ru

аллергенам расширение спектра произошло в 32,1% [9].

Основным патогенетическим методом лечения atopических заболеваний признана аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая воздействует практически на все значимые звенья патогенеза аллергической реакции. Целью АСИТ является как уменьшение клинической выраженности симптомов аллергического заболевания, так и снижение или полное отсутствие потребности в приеме фармакологических препаратов.

Определение спектра сенсibilизации

Учитывая, что АСИТ является дорогостоящим методом лечения, проводимым в течение длительного периода времени (от 3 до 5 лет), для его планирования необходимо определение ведущего в развитии заболевания аллергена. У некоторых пациентов достаточно подробного сбора анамнеза и проведения традиционного аллергообследования (кожные пробы и/или определение специфических IgE (sIgE)), например, как в случае аллергии на пыльцу растений с четко определенными сроками пыления. Однако сложность диагностики увеличивается, когда пациент демонстрирует поливалентную сенсibilизацию при проведении диагностических тестов на основе аллергенных экстрактов, что встречается достаточно часто. Согласно определениям Всемирной организации по изучению аллергии (World Allergy Organisation, WAO), полисенсibilизацией принято считать сенсibilизацию к двум и более аллергенам, подтвержденную sIgE или положительными кожными пробами. При этом полисенсibilизированный пациент не обязательно имеет полиаллергию, тогда как полиаллергичный пациент обязательно окажется полисенсibilизированным. Понятие полисенсibilизации включает в себя перекрестную реактивность, когда один и тот же sIgE связывается с различными аллергенами, имеющими сходную структуру, и ко-сенсibilизацию — одновременное присутствие различных sIgE, реагирующих с аллергенами, не имеющими сходной структуры [10].

Задача аллерголога заключается в установлении причинно-значимого аллергена, определяющего клиническую симптоматику у данного паци-

ента. Правильно выполненные кожные пробы являются высокоспецифичными и высокочувствительными при диагностике сенсibilизации к аэроаллергенам. Однако положительные результаты кожных проб не всегда коррелируют с наличием и выраженностью клинических симптомов заболевания. Не стоит забывать и о том, что сенсibilизация к одним аллергенам лучше выявляется путем проведения кожных проб, а к другим — с помощью определения sIgE [11]. При оценке результатов кожных проб и уровней sIgE важно помнить о существовании сенсibilизации к паналлергенам, одним из важнейших представителей является белок nsLTP (белок-переносчик липидов). Аллергены этой группы широко распространены в природе, ответственны за IgE-опосредованные перекрестные реакции между пыльцевыми и пищевыми растительными аллергенами, поэтому могут приводить к ошибочному заключению о полисенсibilизации у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией. Биологическая функция протеинов группы nsLTP состоит в осуществлении транспорта фосфолипидов и галактолипидов через клеточные мембраны и играет важную роль в защите растений от грибов и бактерий [12]. Паналлергены группы nsLTP содержатся как в пыльце, так и в растительных пищевых продуктах; описаны белки со свойствами nsLTP, выделенные из абрикоса, сливы, яблока, лесного ореха, пыльцы полыни, обладающие способностью перекрестно реагировать с IgE-антителами, специфичными к другим аллергенам своей группы. Аллергены группы nsLTP имеют небольшой молекулярный вес (9–10 кДа), демонстрируют чрезвычайную стабильность как при нагревании, так и под воздействием пепсина и соляной кислоты. Примером такого белка может служить аллерген Pru p 3, выделенный из персика. Клинически сенсibilизация к Pru p 3 проявляется серьезными угрожаемыми жизни системными реакциями.

В случае кожных проб, указывающих на полисенсibilизацию, реальный статус пациента может быть действительной полисенсibilизацией, но может быть и замаскированной моносенсibilизацией. В этом случае на помощь приходит недавно внедренная в клиническую практику компо-

нентная (молекулярная) аллергодиагностика. Она заключается в определении *in vitro* главных (мажорных), второстепенных (минорных) аллергокомпонентов, а также паналлергенов [10, 13].

Мажорными компонентами считаются аллергенные молекулы с распространенностью более 50%, содержащиеся в данном аллергенном источнике в большем количестве, антитела к которым встречаются более чем у половины сенсibilизированных пациентов в популяции, устойчивые к нагреванию, более иммуногенные, крупные по размеру.

Минорными считаются аллергенные компоненты с распространенностью менее 10% и в составе аллергенного источника обычно содержащиеся в меньшем количестве, более мелкие по размеру, менее иммуногенные, присутствующие во многих аллергенах, иногда не близкородственных, обеспечивая тем самым перекрестную аллергию.

Данные компонентной аллергодиагностики показывают, что у значительного числа полисенсibilизированных пациентов имеются IgE против перекрестно реагирующих паналлергенов в количестве от 10% до 40% [14, 15]. Применение компонентной аллергодиагностики позволяет измерять уровни sIgE, связывающихся с единственным белковым компонентом аллергена, полученным путем выделения и очистки из естественного источника или посредством рекомбинантных технологий. Компонентная аллергодиагностика позволяет идентифицировать клинически важные sIgE, дифференцировать перекрестную реактивность от ко-сенсibilизации и назначить оптимальную аллерген-специфическую терапию [16, 17].

Показания для проведения компонентной аллергодиагностики [10]:

1. В процессе диагностического поиска, особенно когда положительными оказываются результаты кожных проб с двумя и более аллергенами, принадлежащими к одной группе, например к пыльцевым.
2. При наличии противоречивых или размытых симптомов и нечеткого анамнеза заболевания.
3. Для определения причинно-значимого аллергена перед АСИТ.
4. Пациентам с поливалентной сенсibilизацией — для определения основной и перекрестной реактив-

ности и решении вопроса о целесообразности назначения АСИТ.

5. В случае отсутствия положительного ответа на проводимую АСИТ. При неэффективности схемы лечения, назначенной по результатам кожного аллерготестирования, дополнительное проведение компонентной аллергодиагностики заставляет сменить АСИТ в 50–54%.

Проведение АСИТ полисенситизированным пациентам

Единственным патогенетическим методом лечения атопических заболеваний до настоящего момента остается АСИТ. Результаты многочисленных клинических испытаний с высокой степенью доказательности свидетельствуют об эффективности АСИТ, которая при правильном выборе пациентов и при соблюдении рекомендованных схем и длительности терапии может достигать 70–90% по данным разных авторов. Однако среди пациентов, получающих АСИТ, есть группы, демонстрирующие как высокий, так и средний терапевтический эффект, а иногда и его отсутствие. В связи с этим эффективность АСИТ продолжает обсуждаться, несмотря на убедительные доказательства эффективности метода. До сих пор не разработаны объективные критерии, позволяющие прогнозировать конечный результат аллерген-специфической иммунотерапии. Подходы к назначению АСИТ в группе полиаллергичных пациентов различны в разных странах и сообществах, поскольку в силу тех или иных причин сформировались свои взгляды на оптимальные подходы к аллерген-специфическому лечению таких пациентов: в США предпочтение отдается лечению смесями аллергенов, тогда как в Европе — индивидуальными аллергенами; в России практикуются оба подхода [18].

В настоящее время не существует унифицированных национальных или международных рекомендаций по проведению АСИТ в группе полисенситизированных пациентов, однако имеются опубликованные мнения международных экспертных групп, на которые могут ориентироваться практикующие врачи.

Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, ЕМА) опубликованы единственные на данный момент рекомендации для производителей по приготовлению экстрак-

тов аллергенов и составлению смесей экстрактов аллергенов, где за основу взят принцип гомологичных групп. Аллергены из гомологичных групп, как правило, принадлежат к одному или близким таксономическим семействам. Экстракты аллергенов одной гомологичной группы схожи по составу, физико-химическим и биологическим свойствам сырья, производственному процессу обработки и получения окончательного продукта, а также имеют структурное сходство, лежащее в основе перекрестных реакций. Смешивание аллергенов отражается на фармакологической стабильности и точности дозировки, что может приводить к проблемам безопасности при клиническом использовании такого препарата. Рекомендации ЕМА указывают на то, что аллергологам не следует смешивать неродственные аллергены и однозначно не советуют смешивать друг с другом сезонные и круглогодичные аллергены, а также аллергены, обладающие протеолитической активностью — такие как экстракты клещей домашней пыли, плесени и насекомых без достаточных на то оснований [19].

Персонализированный подход к пациенту должен учитывать тип и степень тяжести симптомов, влияние на качество жизни пациента, выявление аллергена, вызывающего наиболее длительную по времени симптоматику в течение года и возможность осуществления элиминационных мероприятий. Хорошо собранный анамнез приводит к диагностике аллергического ринита в 82–85% при сезонном и 77% при круглогодичном варианте этого заболевания [20]. Применение кожного аллерготестирования или определение sIgE увеличивает точность диагноза до 97–99%. Для диагностики может быть использован провокационный назальный или конъюнктивальный тест, однако выполняется он далеко не везде. При выявлении полисенситизации по результатам кожных проб стоит рассмотреть вопрос о проведении компонентной аллергодиагностики для выявления истинной сенситизации, выделения причинно-значимого аллергена и решения вопроса о проведении АСИТ.

По мнению экспертов, для проведения АСИТ лучше всего выбрать два аллергена, наиболее клинически значимых у данного пациента. Лечение может проводиться как параллельно индивидуальными аллергенами, так

и путем введения их смеси. По возможности, предпочтение следует отдавать назначению двух индивидуальных аллергенов параллельными курсами. Следует помнить о том, что не существует научного обоснования для определения доли каждого аллергена в смеси, ориентируясь на результаты выраженности кожных проб или уровни sIgE. Врач-аллерголог также должен иметь в виду, что смешивание нескольких экстрактов аллергенов связано с риском их протеолитического разрушения и возможностью возникновения конкуренции аллергенов из-за сатурации их процессинга в месте введения [21–23].

Проведение курса АСИТ двумя индивидуальными аллергенами предпочтительно в случае использования аллергенов из не гомологичных групп, например, аллергенов клещей домашней пыли и пыльцы злаков. При этом подкожные инъекции проводятся в разные конечности, желательнее с 30-минутным интервалом. Таким образом, соблюдаются рекомендации по проведению АСИТ и при возникновении нежелательной реакции будет известен аллерген, вызвавший ее, что позволит скорректировать схему лечения [24].

Для сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) эксперты рекомендуют применение двух индивидуальных лечебных аллергенов утром с интервалом 30 минут между применением первого и второго препарата или применение первого аллергена утром, а второго — позже в этот же день [23]. Возможный эффект сатурации в слизистой полости рта, с точки зрения рекомендующих такую тактику СЛИТ, может быть преодолен соблюдением 30-минутного интервала между введениями аллергенов.

В случае решения вопроса о назначении АСИТ последовательно двумя аллергенами, стоит начинать терапию аллергеном, наиболее важным с клинической точки зрения. Окончив 3-летний курс лечения первым аллергеном, необходимо сделать перерыв в терапии длительностью 1 год, после чего начать АСИТ вторым по клинической важности аллергеном. При соблюдении рекомендуемых схем лечения речь идет о 6–7-летнем периоде, а вследствие этого встает вопрос о комплаентности пациента.

Имеющиеся на фармацевтическом рынке инъекционные и подъязычные формы аллергенов дают возможность комбинирования курсов

АСИТ и СЛИТ. Например, сочетание АСИТ круглогодичным аллергеном и предсезонно-сезонный курс СЛИТ пылевым аллергеном позволят избежать сатурации процессинга аллергенов в месте ведения и уменьшить общее число введений аллергенов, сохраняя эффективность и надежность при правильном выборе и проведении терапии.

При решении вопроса о проведении АСИТ аллергенами из трех и более аллергенных источников нужно понимать, что подобная терапия может проводиться только в тех случаях, когда все они вызывают яркую клиническую симптоматику и компонентная диагностика подтвердила вовлеченность каждого аллергена в патогенез заболевания. Тем не менее перед назначением АСИТ в таких случаях стоит решить вопрос о том, принесет ли лечение несколькими аллергенами, даже в сочетании с медикаментозной терапией, уменьшение симптоматики заболевания и облегчение состояния пациента. Если все же АСИТ тремя аллергенами будет назначена, проводить ее нужно по общим правилам, принимая во внимание указания, данные для АСИТ двумя аллергенами, т. е. введение в разные места и в разное время.

Выводы

В настоящее время проблема полисенситизации является актуальной в повседневной аллергологической практике. С возрастом происходит расширение спектра сенситизации, поэтому ранняя диагностика, проведение комплексного обследования, профилактики и лечения, включая АСИТ, являются необходимым условием для предотвращения прогрессирования атопического заболевания и улучшения качества жизни пациентов с аллергопатологией. Использование при проведении кожного тестирования цельных аллергенных экстрактов из натуральных источников не дает возможности точной диагностики различных клинических состояний, обусловленных одним и тем же сенситизирующим аллергенным источником. В подобных случаях для определения причинно-значимого аллергена, а в дальнейшем для решения вопроса о проведении АСИТ у полисенситизированных пациентов возможно использование компонентной алергодиагностики. Комбинированные схемы АСИТ с использованием инъекционных

и/или подъязычных форм аллергенов должны проводиться строго по показаниям, с учетом рекомендаций экспертов. ■

Литература

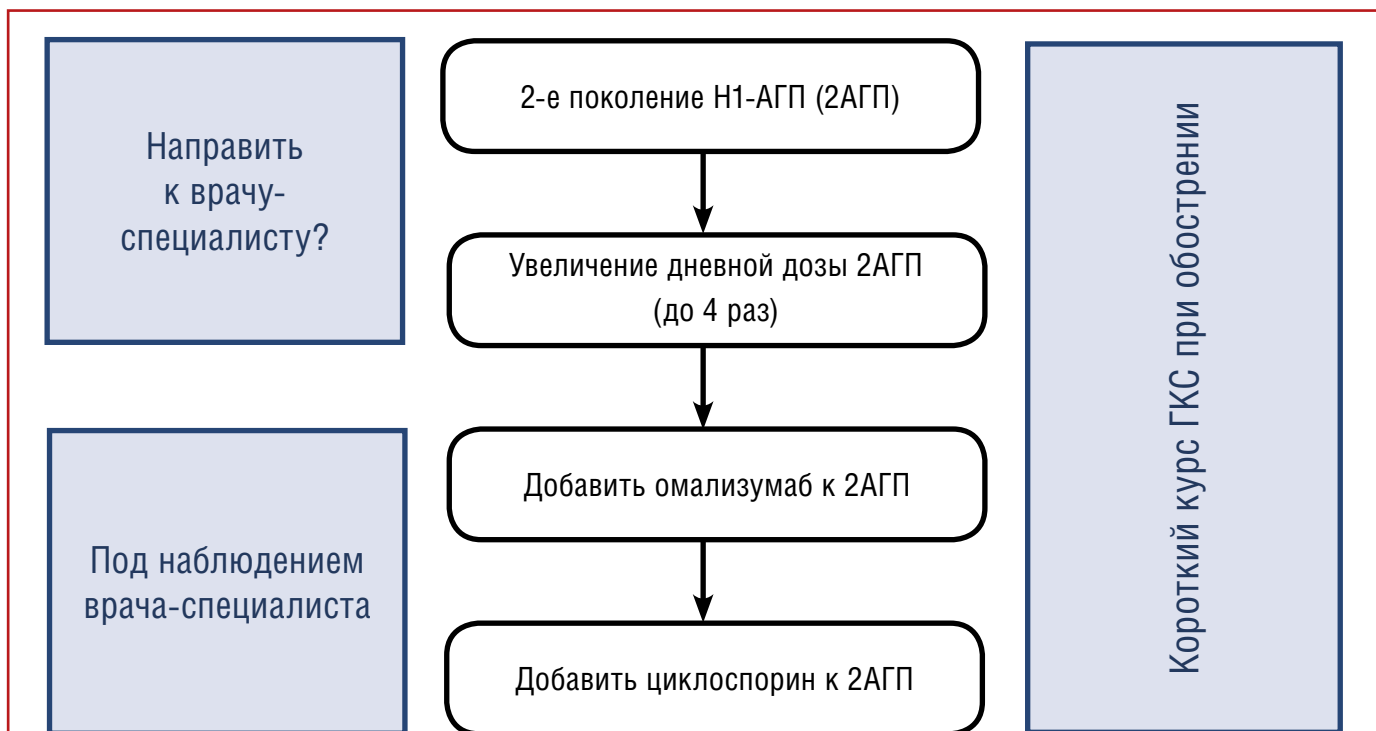
1. Bousquet P. J., Castelli C., Daures J. P. et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I) // *Ann Epidemiol.* 2010; 20. P. 797–803.
2. Воронцова И. М., Коровкина Е. С. Стратегия и тактика аллерген-специфической иммунотерапии у полисенситизированных пациентов // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2016, т. 95, № 6, с. 139–144.
3. Fasce L., Tosca M. A., Baroffio M. et al. Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization // *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28. P. 449–453.
4. Silvestri M., Rossi G. A., Cozzani S. et al. Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83. P. 335–340.
5. Ахапкина И. Г., Краханенкова С. Н., Добронравова Е. В., Шушпанова Е. Н. Изучение профиля гиперчувствительности к пылевым и грибным аллергенам в Московском регионе // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014, № 5, с. 41–43.
6. Бержец В. М., Пронькина О. В., Хлгатын С. В. и др. Частота выявления сенситизации к пыльце растений у детей, проживающих в Тульской области // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2006, № 4, с. 41–44.
7. Сновская М. А., Ананьина А. А., Кожевникова О. В. и др. Профили сенситизации к аллергенам пыльцы березы у детей с поллинозом, проживающих в средней полосе России // *Педиатрическая фармакология.* 2015, № 12 (2), с. 219.
8. Miguere M., Fontaine J. F., Haddad T. et al. Characteristics of patients with respiratory allergy in France and factors influencing immunotherapy prescription: a prospective observational study // *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24. P. 387–400.
9. Arbes S. J. Jr., Gergen P. J., Elliott L. et al. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116. P. 377–383.
10. A WAO — ARIA — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // *World Allergy Organization Journal.* 2013; 6: 17.
11. Bousquet J., Heinzerling R., Bachert C. et al. Global Allergy and Asthma European Network: Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens // *Allergy.* 2012; 67. P. 18–24.
12. Мокроносова М. А., Коровкина Е. С. Многоликая аллергия на персик: сенситизация к молекулярным компонентам аллергенов из *Prunus persica* // *Медицинская иммунология.* 2013, т. 15, № 3, с. 215–226.
13. Коровкина Е. С., Воронцова И. М. Возможности оценки аллерген-специфической иммунотерапии // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2015, № 4, с. 10–15.
14. Barber D., de la Torre F., Lombardero M. et al. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens // *Clin Exp Allergy.* 2009; 39. P. 1764–1773.
15. Pfiffner P., Stadler B. M., Rasi C. et al. Cross-reactions vs co-sensitization evaluated by in silico motifs and in vitro IgE microarray testing // *Allergy.* 2012; 67. P. 210–216.
16. Calderon M. A., Cox L., Casale T. B. et al. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129 (4). P. 929–934.
17. Sastre J., Landivar M. E., Ruiz-Garcia M. et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area // *Allergy.* 2012; 67. P. 709–711.
18. Cox L., Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103. P. 451–459.
19. European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. London; 2008. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf.
20. Crobach M. J., Hermans J., Kaptein A. A. et al. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests // *Scand J Prim Health Care.* 1998; 16 (1). P. 30–36.
21. Mari A., Scala E. Allergenic extracts for specific immunotherapy: to mix or not to mix? // *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 141. P. 57–60.
22. Demoly P., Passalacqua G., Pfaar O. et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice based approach // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016; 12: 2.
23. Moingeon P. Update on immune mechanisms associated with sublingual immunotherapy: practical implications for the clinician // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1 (3). P. 228–241.
24. Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergy immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136. P. 556–568.

Таблица

Пищевые продукты и аллергены, вызывающие перекрестные реакции*

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

В. А. Ревякина. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления // Лечащий Врач. 2013. № 4.



Примечание. ГСК — глюкокортикостероиды; АГП — антигистаминные препараты.

Рис. Алгоритм лечения хронической спонтанной крапивницы (по материалам конференции по крапивнице (Берлин, Германия, 1 декабря 2016)) (П. В. Колхир. Хроническая спонтанная крапивница: новая информация по этиологии, диагностике и лечению // Лечащий Врач. 2017. № 4)

Коморбидная патология как палитра причин для болевого синдрома: рекомендации терапевта и клинического фармаколога

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

О. Г. Рожнова**

Е. А. Алгиян***

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

** Институт клинических исследований и фармацевтической экспертизы НАКФФ, Москва

*** ГБУЗ ГКБ № 68 ДЗМ, Москва

Резюме. Рассмотрено применение нимесулида для лечения пациентов с хроническим болевым синдромом. Учитывая доказательную базу и свойства нимесулида, а также требования больных о приемлемости затрат на нестероидные противовоспалительные препараты, можно заключить, что его назначение в большинстве случаев выгодно для пациента и врача.
Ключевые слова: хронический болевой синдром, качество жизни, коморбидность, нестероидные противовоспалительные препараты.

Abstract. Application of nimesulide for treatment of patients with chronic pain syndrome was considered. Taking into account the documentary base and characteristics of nimesulide, as well as needs of patients to bear acceptable costs on non-steroid anti-inflammatory preparations, we can conclude that, in most cases, its prescription is advantageous for a patient and a doctor.

Keywords: chronic pain syndrome, quality of life, comorbidity, non-steroid anti-inflammatory preparations.

Проблема болевого синдрома не требует актуализации. Ежедневно каждый практикующий врач неоднократно сталкивается с явлением боли в своей практике. Наиболее частыми ситуациями являются головная боль (мигрень, пучковые или кластерные головные боли, головные боли мышечного напряжения и как следствие перенесенной черепно-мозговой травмы, сосудистой патологии мозга, инфекции, опухоли); боль, связанная с воспалением элементов опорно-двигательного аппарата (суставные боли, дискогенные радикулиты, миофасциальные боли, миалгии); абдоминальные и тазовые боли; лицевые боли; боль при травме (ушибы, вывихи, переломы); боль при пневмонии; боль при повреждениях кожи (ссадины, ожоги); зубная боль; послеоперационная боль; боль при стенокардии; менструальная боль; фантомная боль; боль у онкологических больных и прочие соматические и висцеральные, проецируемые и отраженные, острые и хронические алгии.

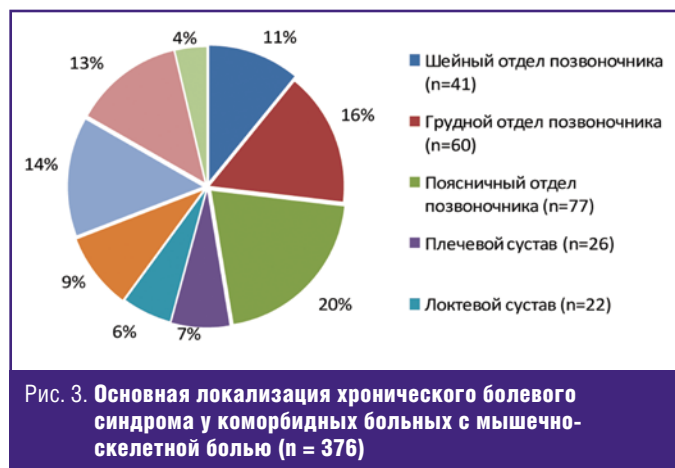
В ходе сбора анамнеза и по завершении анализа архивной медицинской документации 638 амбулаторных больных терапевтического профиля (средний возраст $62,1 \pm 8,6$ года, среднее число заболеваний $4,3 \pm 2,1$ нозологических единицы) в клинко-диагностическом центре крупных многопрофильных стационаров г. Москвы нами была выявлена высокая распространенность хронического болевого син-



дрома (рис. 1), склонного к частым рецидивам и являющегося поводом для обращения за медицинской помощью к терапевтам (36%), неврологам (30%), хирургам (25%) и ревматологам (9%) данного лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ).

При столь частом (88%) присутствии болевых ощущений, способных не только ухудшить качество жизни пациентов,

¹ Контактная информация: skotnikov.as@mail.ru



но и привести к декомпенсации коморбидной патологии, существующей у больного, частота отражения наличия болевого синдрома в диагнозе широкого круга пациентов по нашим данным не превышает 24–25%. Соответственно, у 3/4 коморбидных больных проблема боли не воспринимается врачом в качестве одной из ведущих.

Тем не менее, науке и практике известны прямые и опосредованные респираторные, гастроинтестинальные, мочеполовые, вегетативные, кардиоваскулярные и прочие эффекты боли, когда болевой синдром, приводящий пациента к вынужденному ограничению подвижности и к симпатической активации, тем самым способствуя усугублению коронарной вазоконстрикции, уменьшению дыхательных объемов, замедлению периферического кровотока, затруднению венозного оттока, снижению моторики кишечника, повышению активности сфинктеров, а следовательно, повышению артериального давления (АД), прогрессированию стенокардии, провоцированию аритмий, развитию кишечной непроходимости и формированию острой задержки мочеиспускания, появлению гипостатических пневмоний, а также возникновению кардио- и цереброваскулярных катастроф на фоне многократно увеличенных тромботических и геморрагических рисков [1–4].

В этой связи, по данным авторов, болевой синдром является непосредственной причиной для госпитализации

лишь 8–10% терапевтических больных сочетанной патологией, при этом основными причинами для вызова скорой медицинской помощи (СМП) у них являются неотложные состояния и их осложнения в рамках артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП), хронической болезни почек (ХБП), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), спровоцированных либо усугубленных болью.

По нашим данным, у 67% больных (n = 376), предъявляющих жалобы на болевой синдром, его возникновение ассоциировано прежде всего с поражением опорно-двигательного аппарата (рис. 2), при котором каждый пятый пациент в числе прочих локализаций предъявляет жалобы на боль в поясничном отделе позвоночника (боль в нижней части спины, БНЧС, low back pain) — 20% (рис. 3).

Давая характеристику хроническому болевому синдрому, протекающему у больных, прогноз которых утяжелен сопутствующей патологией и высокими рисками, можно подчеркнуть следующее: болит давно, болит часто, болит подолгу, болит сильно, болит вопреки.

Так, среди пациентов с мышечно-скелетной болью давность болевого синдрома менее одного года встречается лишь у 12% больных, при этом давность от одного до пяти лет встречается в 51% случаев, а от 5 до 10 лет и более — в 37% наблюдений (рис. 4).

В целом подобная ситуация прослеживается и в отношении частоты рецидивирования боли, которая ежедневно возникала в 87% случаев при ходьбе по ровной поверхности, в 83% — при подъеме или спуске по лестнице, в 47% — в покое, в 65% случаев — в положении лежа, в 65% случаев — в положении сидя, в 68% случаев — в положении стоя. При возникновении очередного рецидива боль длилась менее получаса в 5% случаев, в течение 30–60 минут — в 14% случаев, а в течение 1–6 часов — в 25% случаев.

При этом у 34% пациентов болевой синдром, несмотря на медикаментозные воздействия, сохранялся в том или ином виде в течение суток, а в 22% случаев — от одного до трех дней и более. И наконец, средняя интенсивность последнего болевого эпизода по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) у данных пациентов составила 84,7 балла из 100.

Столь изматывающие характеристики болевого синдрома, безусловно, способствуют формированию среди пациентов определенных стереотипов поведения, в которых 51% больных ощущает чувство страха ожидания очередного болевого приступа, 34% пациентов страдают нарушениями сна, 25% больных испытывают раздражение и нервное напряжение, 37% пациентов ощущают собственную беспомощность в противостоянии с болью, а 69% больных говорят об усталости и бессмысленности бороться с ней. Дело в том, что в неравной борьбе с хроническим болевым синдромом на протяжении одного календарного года лишь 14% больных «празднуют» свое временное превосходство, в то время как 46% пациентов не могут отметить значимых изменений в данной грани своего самочувствия, а 40% больных субъективно, но уверенно констатируют ухудшение ситуации, ассоциированной со своей болью (рис. 5).

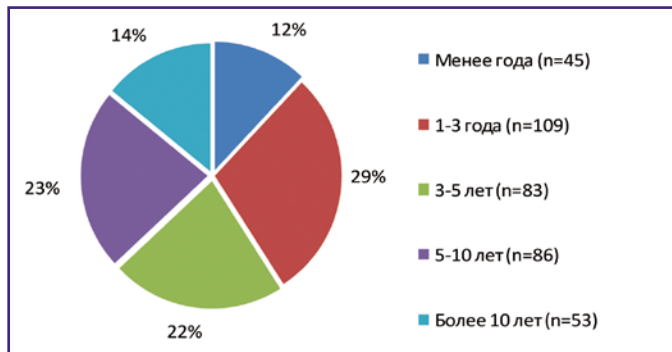


Рис. 4. Давность болевого синдрома у коморбидных больных с мышечно-скелетной болью (n = 376)

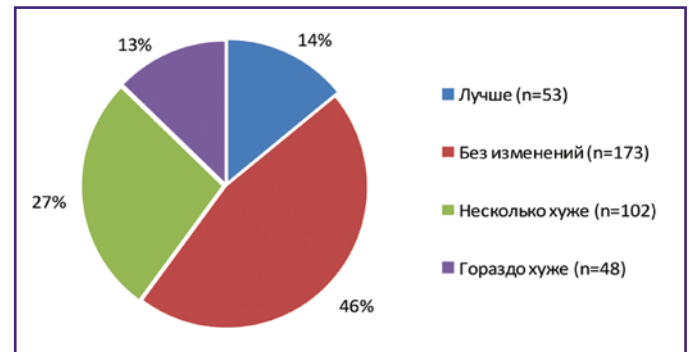


Рис. 5. Годовая динамика хронической боли у коморбидных больных с мышечно-скелетной болью (n = 376)

Таким образом, у коморбидных больных высокого риска предпосылки для дальнейшего прогрессирования осложненной «сосудистой» коморбидности и присоединения к ней психосоматического компонента налицо.

Следующий момент, связанный с проблемой боли и требующий отдельного обсуждения, непосредственно заключается в способах ее симптоматического купирования (невралгия, почечная колика, зубная боль, пневмония) и патогенетического лечения (остеоартрит, миозит, подагрический артрит, тендовагинит). На эту роль уже много лет подходят нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), обладающие рядом полезных эффектов (рис. 6) и лишенные многих практических недостатков гормональных и наркотических медикаментозных средств.

Как известно, основной механизм действия НПВП связан с ингибированием циклооксигеназ (ЦОГ) — ферментов, участвующих в синтезе простагландинов (ПГ), простаглицлинов (ПЦ) и тромбоксанов (ТА), содержащихся в различных тканях и проявляющих различный спектр чувствительности к НПВП, что позволило сделать предположение о наличии изоформ этих ферментов (ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3) в различных тканях. Однако способность НПВП влиять



Рис. 6. Эффекты НПВП и механизмы их реализации

на воспаление связана не только с ингибированием ЦОГ, но и с простагландиновой, простаглицлиновой и метаболической активностью.

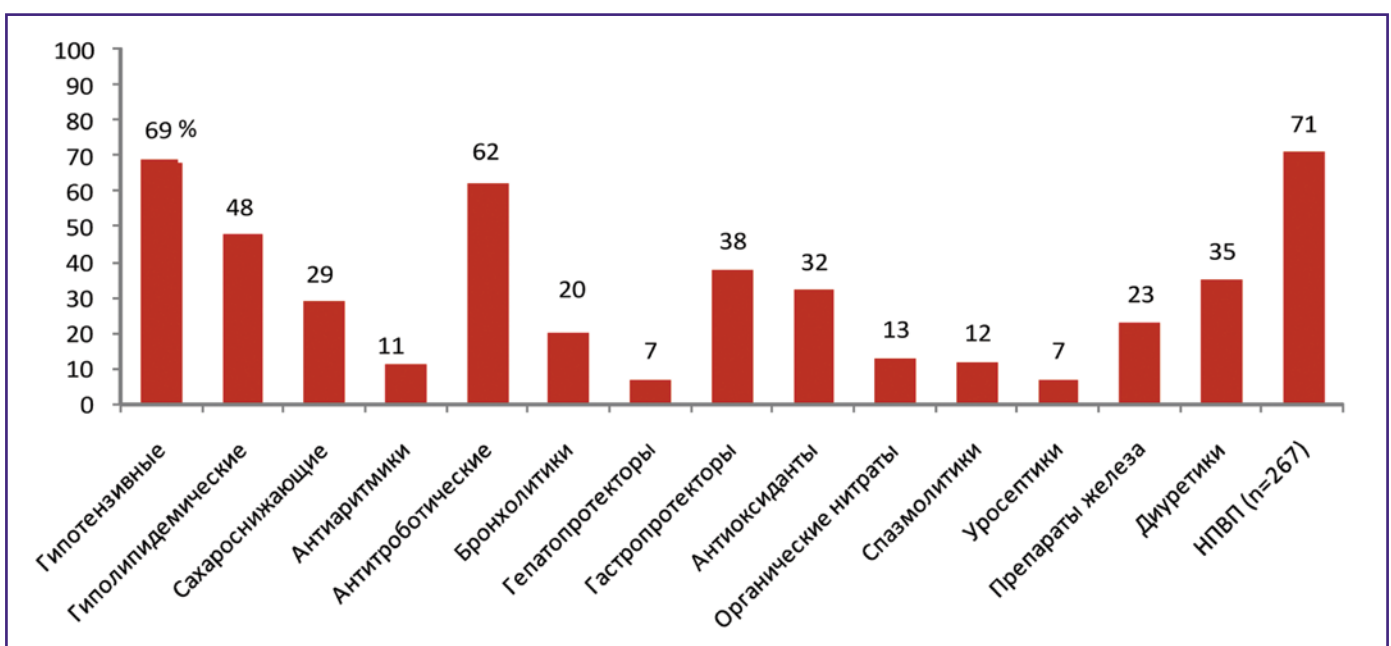


Рис. 7. Ежедневная лекарственная терапия коморбидного больного (n = 376)

Основные НПВП, применяемые с целью обезболивания

Препарат	Разовая доза	Интервал	Максимальная суточная доза	Примечание
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	Внутрь 500–1000 мг	4–6 часов	4000 мг	Продолжительность действия после однократного приема 4 часа
Парацетамол	Внутрь 500–1000 мг	4–6 часов	4000 мг	По эффективности равен АСК 1000 мг обычно эффективнее, чем 650 мг; продолжительность действия 4 часа
Дифлунизал	Внутрь 1-я доза 1000 мг, далее по 500 мг	8–12 часов	1500 мг	500 мг дифлунизала > 650 мг АСК или парацетамола, примерно равны комбинации парацетамол/кодеин; действует медленно, но продолжительно
Диклофенак калия	Внутрь 50 мг	8 часов	150 мг	Сравним с АСК, более длительное действие
Этодолак	Внутрь 200–400 мг	6–8 часов	1200 мг	200 мг примерно равны 650 мг АСК, 400 мг > 650 мг АСК
Фенопрофен	Внутрь 200 мг	4–6 часов	1200 мг	Сравним с АСК
Флурбипрофен	Внутрь 50–100 мг	6–8 часов	300 мг	50 мг > 650 мг АСК, 100 мг > комбинации парацетамол/кодеин
Ибупрофен	Внутрь 200–400 мг	4–8 часов	2400 мг	200 мг = 650 мг АСК или парацетамола, 400 мг = комбинации парацетамол/кодеин
Кетопрофен	Внутрь 25–75 мг	4–8 часов	300 мг	25 мг = 400 мг ибупрофена и > 650 мг АСК, 50 мг > комбинации парацетамол/кодеин
Кеторолак	Внутримышечно 30–60 мг	6 часов	120 мг	Сравним с 12 мг морфина, более длительное действие, курс не более 5 дней
Мефенамовая кислота	Внутрь 1-я доза 500 мг, далее 250 мг	6 часов	1250 мг	Сравнима с АСК, но более эффективна при дисменорее, курс не более 7 дней
Напроксен	Внутрь 1-я доза 500 мг, далее по 250 мг	6–12 часов	1250 мг	250 мг примерно равны 650 мг АСК, более медленное, но длительное действие; 500 мг > 650 мг АСК, быстрота эффекта такая же, как у АСК
Напроксен натрия	Внутрь 1-я доза 550 мг, далее по 275 мг	6–12 часов	1375 мг	275 мг примерно равны 650 мг АСК, более медленное, но длительное действие; 550 мг > 650 мг АСК, быстрота эффекта такая же, как у АСК

+

- Многовековой опыт применения
- Стандарт для сравнения других НПВП
- Выраженный противовоспалительный и жаропонижающий эффекты
- Относительно низкое связывание с белками плазмы крови
- Быстрая всасываемость
- Высокий профиль безопасности при печеночной и почечной недостаточности, гипотальбуемии
- Большая доказательная база при ревматоидном артрите
- Селективное ингибирование АСК ЦОГ₁ в малых дозах
- Возможность применения низких доз с целью профилактики осложнений ССЗ

–

- Неселективное ингибирование ЦОГ
- Недостаточный обезболивающий эффект
- Высокий риск развития НПВП-гастропатии
- При применении высоких доз возможно развитие отравления салицилатами
- Большинство препаратов – пероральные
- Обладает способностью ацетилировать альбумины, с чем связана большая часть аллергических реакций
- угнетают синтез хрящевой ткани

Воспалительные заболевания (в т.ч. опорно-двигательного аппарата), ревматоидный артрит (в т.ч. ювенильный), лихорадочные состояния, болевой синдром различной локализации (суставные, мышечные, головная, менструальные, зубная боль), профилактика тромбозов

Рис. 8. Производные салициловой кислоты (АСК, дифлунизал, бенорилат, салицилат натрия)

+

- Относительно новый класс лекарственных препаратов
- Жаропонижающий эффект сопоставим с АСК
- Доказательная база в ревматологии, а также при патологии воспалительного характера ЛОР-органов

–

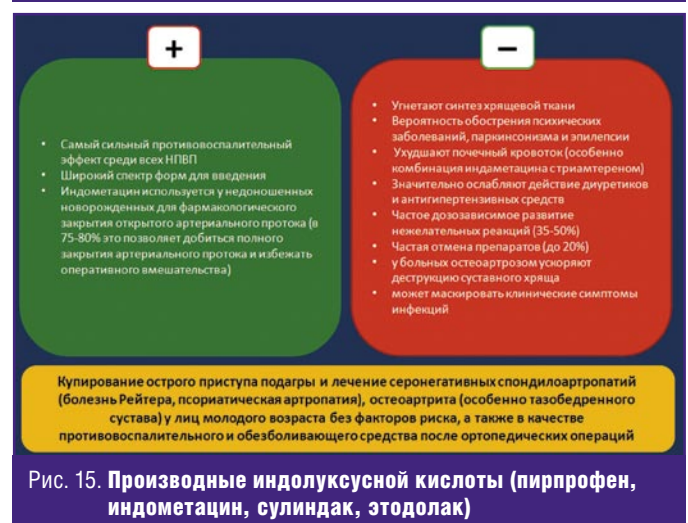
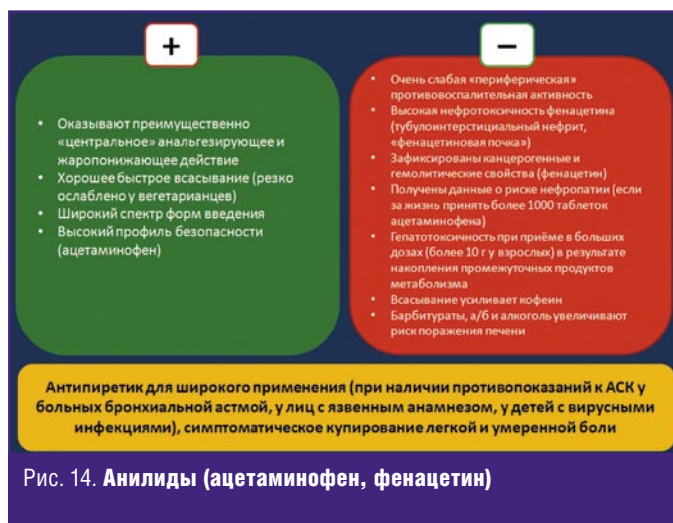
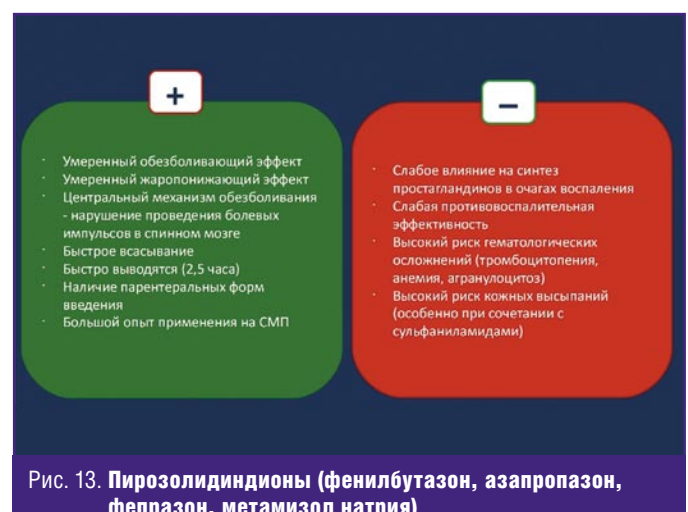
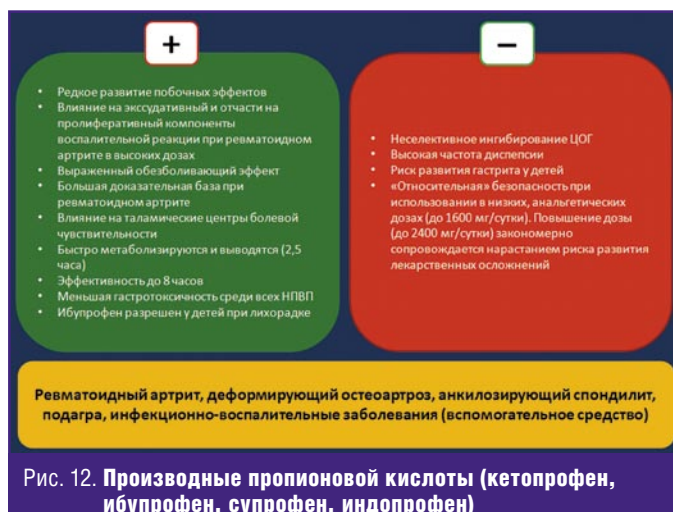
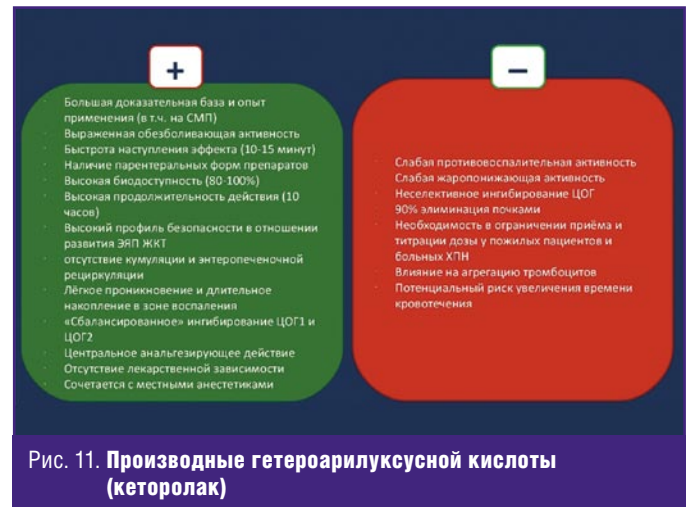
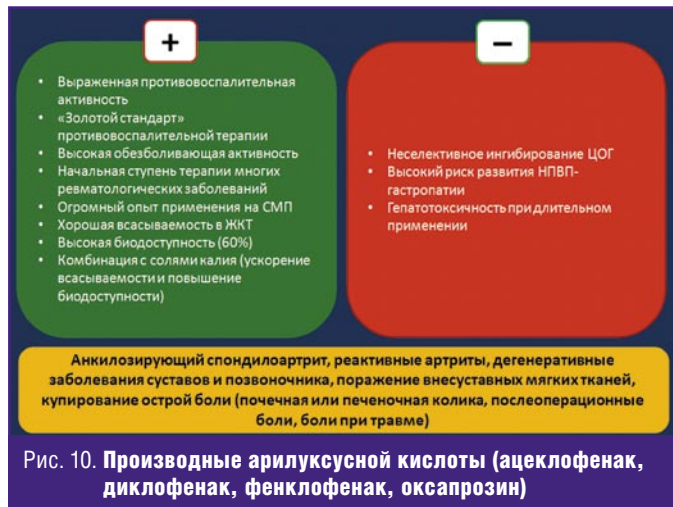
- Неселективное ингибирование ЦОГ
- Недостаточно высокая противовоспалительная активность
- Недостаточный обезболивающий эффект, но выше, чем у АСК
- Высокое связывание с белками плазмы крови
- Вытеснение из связи с белками других лекарств (например, антикоагулянтов)
- Высокий риск развития НПВП-гастропатии
- Диарея в 15–20% случаев
- Все препараты – пероральные
- Начало действия – только через 3 часа
- Максимум эффекта – через 8 часов

Болезни опорно-двигательного аппарата такие, как: остеоартрит, анкилозирующий спондилит и ревматоидный артрит, а также болевые синдромы при переломах, воспалительные заболевания ЛОР-органов

Рис. 9. Производные антралиновой кислоты (флуфенамовая, мефенамовая, нифлумовая кислоты)

В перечне данных механизмов: подавление воспалительного процесса в тканях за счет воздействия на центральные механизмы развития периферического воспаления, а также пирогенные реакции (ацетилсалициловая кислота и салици-

ловый натрий), центральный обезболивающий эффект (ацетаминофен), усиление Т-клеточной пролиферации и синтеза интерлейкина-2 (ИЛ-2) лимфоцитами, повышение уровня внутриклеточного кальция, подавление активации ядерного



фактора транскрипции (NF- κ B) в Т-лимфоцитах, подавление хемотаксиса и агрегации нейтрофилов, угнетение образования супероксидных радикалов лейкоцитами, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, торможение миграции нейтрофилов в очаг воспаления, изменение вязкости клеточных мембран, подавление активности фосфолипазы А и синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1) моноцитами и т.д. [5].

Большинство НПВП не влияют на фазу альтерации, но обладают мощным антиэкссудативным и антипролиферативным эффектами.

Угнетение экссудации связано со сбалансированным (в идеале) уменьшением синтеза простагландинов за счет блокады ЦОГ; замедлением синтеза гистамина, серотонина, брадикинина; снижением проницаемости сосудистой стенки (капилляров); уменьшением выброса биологически активных аминов из тучных клеток; снижением интенсивности процессов энергообразования в очаге воспаления; мембраностабилизирующим действием, за счет повышения вязкости биомембран; подавлением периферического воспаления за счет центральных механизмов;

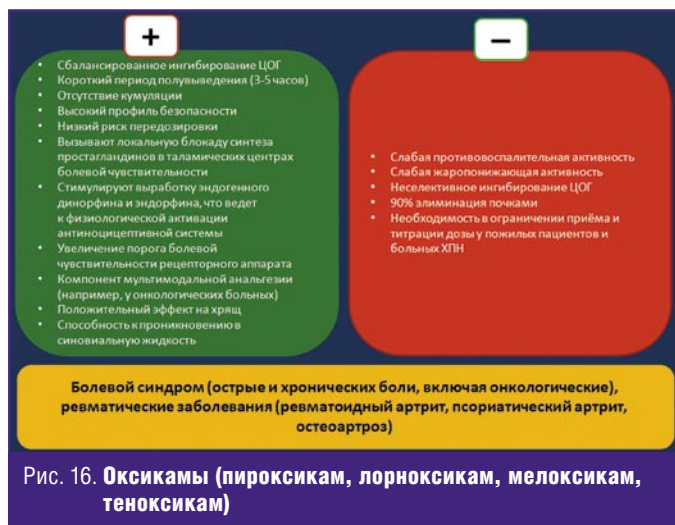


Рис. 16. Оксиамы (пироксикам, лорноксикам, мелоксикам, теноксикам)

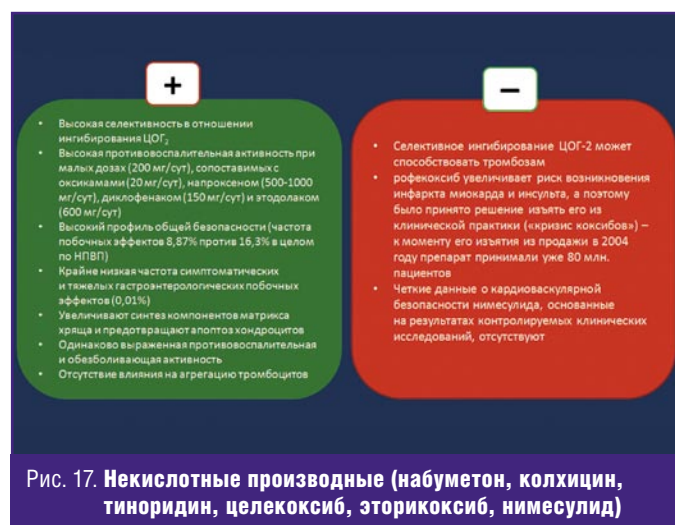


Рис. 17. Нехислотные производные (набуметон, колхицин, тиноридин, целекоксиб, эторикоксиб, нимесулид)



Рис. 18. Рейтинг обезболивающей (слева) и противовоспалительной (справа) активности НПВП

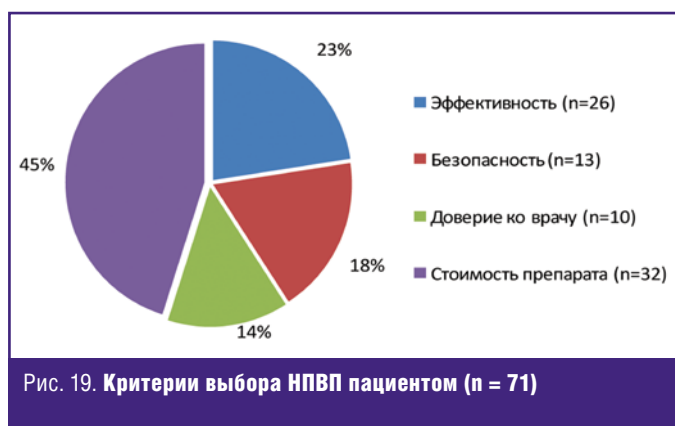


Рис. 19. Критерии выбора НПВП пациентом (n = 71)

воздействием на синтез цитокинов и ядерный фактор транскрипции (NF- κ B) в Т-лимфоцитах.

Подавление пролиферации обусловлено уменьшением синтеза белков соединительной ткани (нуклеиновые кислоты и коллаген), нарушением образования соединительной ткани, а также торможением образования рубцов и ревматических гранул [6].

Таким образом, палитра причин для развития болевого синдрома в условиях коморбидности, значимое ухудшение показателей качества жизни на фоне боли, а также обилие эффектов и механизмов действия делают НПВП одним из наиболее часто назначаемых классов лекарственных средств (71% против 69% в группе гипотензивных средств

или против 62% в группе антитромботических препаратов) в структуре вынужденной полипрагмазии при сочетанной патологии (рис. 7).

В сложившихся условиях заведомо снижена суммарная эффективность лекарственных препаратов, а также нарушена их безопасность и высока вероятность сочетания несочетаемого.

Так, по нашим данным из 267 больных (71%), получающих конкретные НПВП, около 19% принимают их в комбинации с другими представителями этой же фармакологической группы, около 8% — в сочетании с пероральными глюкокортикостероидными препаратами, а более 45% — вместе с антиагрегантами и/или антикоагулянтами, что всегда чревато увеличением риска развития НПВП-гастропатии, анальгетической нефропатии (полиурия при низкой относительной плотности мочи, снижение фильтрации и небольшая протеинурия, присоединение вторичной инфекции, почечная колика, гематурия, пиурия, возможно развитие вторичной подагры из-за задержки мочевой кислоты в условиях уменьшенной гломерулярной фильтрации и кальциноза сосочков почек) и повышением АД (повышение антидиуретического гормона, увеличение реабсорбции Na и хлоридов, уменьшение почечного кровотока, увеличение реабсорбции проксимальными канальцами, увеличение задержки солей и жидкости) с уменьшением эффекта ингибиторов АПФ, β -блокаторов и диуретиков.

При этом информированность пациентов о рисках, ассоциированных с приемом НПВП, не превышает 24–25%, а мониторинг нежелательных лекарственных реакций НПВП проводится лишь у каждого третьего больного. Таким образом, грамотный и обоснованный выбор нужного НПВП из их множества (табл. 1) — неспроста вопрос, требующий объединения знаний терапевта о болезнях в структуре сочтенной патологии и клинического фармаколога, об особенностях работы и взаимодействия медикаментов в условиях полифармации.

Терапевту важно понимать, что большинство НПВП более чем на 98% связываются с альбумином. Клиническое значение этого свойства НПВП заключается в необходимости назначения меньших доз препаратов при развитии гипоальбуминемии, печеночной или почечной недостаточности.

Также от клинического фармаколога не будет лишним получить знание о том, что синовиальная концентрация длительно живущих НПВП (дифлунизал, диклофенак, напроксен) коррелирует с уровнем в сыворотке, а при приеме короткоживущих НПВП (производные гетероарилуксусной кислоты, оксикамы, производные пропионовой кислоты) она сначала низкая, а затем существенно нарастает и может превышать сывороточную концентрацию. Поэтому короткоживущие препараты, пребывая в системном кровотоке лишь короткий отрезок времени, длительно сохраняют клиническую эффективность, как бы парадоксально это ни звучало.

Выбор конкретного НПВП является, как правило, эмпирическим и во многом основывается на личном опыте врача и прошлом опыте больного. Однако кроме фарма-

кокинетических параметров, а также различий в путях элиминации и режимах дозирования большинство НПВП отличаются друг от друга и по ряду иных показателей, что лежит в основе поиска их уникальных клинико-фармакологических ниш, зависящих от клинической симптоматики, доминирующей в структуре коморбидного статуса больного (рис. 8–17).

Представители салицилатов обычно применяются для лечения воспалительных заболеваний (в т. ч. опорно-двигательного аппарата), ревматоидного артрита (в т. ч. ювенильного), лихорадочных состояний, болевого синдрома различной локализации (суставные, мышечные, головная, менструальные, зубная боль), а также с целью профилактики тромбозов у «сосудистых» больных.

Показаниями для назначения производных антрахиноновой кислоты зачастую являются болезни опорно-двигательного аппарата, такие как остеоартрит, анкилозирующий спондилит и ревматоидный артрит, а также болевые синдромы при переломах и воспалительные заболевания ЛОР-органов.

Клиническая ниша производных арилуксусной кислоты сводится к анкилозирующему спондилоартриту, реактивным артритам, дегенеративным заболеваниям суставов и позвоночника, поражению внесуставных мягких тканей, купированию острой боли (почечная или печеночная колика, послеоперационные боли, боли при травме).

Производные гетероарилуксусной кислоты являются препаратами выбора для купирования интенсивной боли (травмы, почечная колика, метастазы в кости, в послеоперационном периоде), а также при обострении хронической

Школа Клинического Диагноза



АКАДЕМИКА
Ивашкина В.Т.

29 апреля 2017 г.



Российское общество
по изучению печени

Реклама



www.RSLS.ru

боли у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ревматоидным артритом и остеоартрозом.

Назначение производных пропионовой кислоты, как правило, ассоциировано с ревматоидным артритом, деформирующим остеоартрозом, анкилозирующим спондилитом, подагрой, а также инфекционно-воспалительными заболеваниями с очерченным очагом воспаления (как вспомогательное средство).

Пирозолидиндионы назначаются для симптоматической терапии слабой и умеренной боли, а также с целью купирования болевого синдрома при почечной колике (парентеральное введение) и в качестве жаропонижающего средства в стационаре.

Анилиды с учетом механизма их центрального действия целесообразно назначать как антипиретики для широкого применения, в т.ч. при наличии противопоказаний к АСК у больных бронхиальной астмой, у лиц с язвенным анамнезом, у детей с вирусными инфекциями при отсутствии локального очерченного очага воспаления и преобладании явлений интоксикации, а также для симптоматического купирования легкой и умеренной боли.

Клинико-фармакологическая ниша производных индолуксусной кислоты связана с их мощнейшей противовоспалительной активностью и лежит в плоскости купирования острого приступа подагры и лечения серонегативных спондилоартропатий (болезнь Рейтера, псориатическая артропатия), остеоартрита (особенно тазобедренного сустава) у лиц молодого возраста без факторов риска. Данные препараты также применяются в качестве противовоспалительного и обезболивающего средства после ортопедических операций.

Оксикамы как одни из наиболее современных, изученных и универсальных НПВП используются при широком круге клинических ситуаций, в основе которых лежит выраженный острый и хронический болевой синдром: онкологические боли, ревматоидный артрит, БНЧС, псориатический артрит, деформирующий остеоартроз и т. д.

Некислотные производные включают в себя коксибы — селективные ингибиторы ЦОГ-2, а также нимесулид, на основе которого в настоящее время идет дальнейшая эволюция новых селективных ингибиторов ЦОГ-2 (NS-398, CGP-28238 или флусулид, FK-3311, L-745337, МК-966 и Т-614). Клиническими нишами для их применения являются БНЧС, послеоперационное обезболивание, энтезиты, бурситы и тендиниты, симптоматическая терапия при хронических ревматических заболеваниях (прежде всего, остеоартроз) и многие другие ситуации, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом и воспалением.

Таким образом, все НПВП объединяет достоверный обезболивающий и противовоспалительный эффект, рейтинг и выраженность которого схематично представлены на рис. 18.

Как следует из данных иллюстраций, нимесулид является препаратом с достаточными для большинства больных обезболивающим и противовоспалительным эффектами, а также одним из самых безопасных НПВП в отношении гастроинтестинальных поражений [7] и угнетения синтеза хрящевой ткани, свойственных большинству представителей класса [8, 9].

Продолжаются исследования, связанные с изучением сердечно-сосудистой безопасности нимесулида. Проведенное сравнительное (с диклофенаком) изучение

нимесулида у больных остеоартрозом и артериальной гипертензией показало отсутствие у нимесулида негативного влияния на среднесуточный уровень артериального давления на потребность в усилении антигипертензивной терапии [10]. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании больных ревматоидным артритом, которые получали нимесулид в течение 6 месяцев.

По результатам суточного мониторинга не отмечено негативного влияния на АД, а также отсутствовала иная отрицательная динамика со стороны сердечно-сосудистой системы, что было подтверждено ЭКГ-мониторингом по Холтеру и эхокардиографией [11]. По зарубежным данным значение относительного риска инфаркта миокарда для нимесулида составляет 1,69, что сопоставимо с аналогичным показателем для мелоксикама, набуметона и неселективных НПВП [12].

При своих вышеописанных достоинствах нимесулид обладает доступной ценой, которая, по нашим данным, в РФ является одним из основных критериев выбора любого лекарственного препарата, в т.ч. НПВП (рис. 19).

Таким образом, учитывая доказательную базу и свойства нимесулида, а также удовлетворение требованиям больных о приемлемости месячных затрат на НПВП (30% хотят получать препарат бесплатно по льготе, 21% — готовы потратить на обезболивание в месяц не более 500 рублей, 26% — не более 1000 рублей, 23% — не более 2000 рублей), можно заключить, что его назначение в большинстве случаев выигрышно для пациента и врача. ■

Литература

1. Bonica J.J. editor. The Management of Pain. 2 a ed. Vol. 1. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990.
2. Camu F., Van Lersberghe C., Lauwers M. Cardiovascular risks and benefits of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment // *Drugs*. 1992; 44 (Suppl 5): 42–51.
3. Cousins M., Power I. In: Textbook of Pain. 4 th ed. Wall P.D., Melzack R., editors. 1999. P. 447–491.
4. Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В., Иголкина Е.В. Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития // *Современная ревматология*. 2013; (1): 59–65.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. М., 2000.
6. Katz W.A. Pain management in rheumatologic disorders. A guide for Clinicians // *Drugs* Publ. 2000; 1.
7. Rainsford K.D. Nimesulid: overview of properties and application // *Drugs of Today*. 2001; 37 (Suppl B): 3–7.
8. Карамеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка // *Consilium medicum*. 2007; 2: 60, P4.
9. Rashad S., Revell P., Hemingway A. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis // *Lancet*. 1989; i519–522.
10. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Возможности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных с заболеваниями суставов и артериальной гипертензией // *Научно-практическая ревматология*. 2004; 2: 37–40.
11. Немцов Б.Ф., Шишкина И.А. Влияние нимесулида (Найза) на концентрацию простагландина E2 в сыворотке крови и функцию сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. 2009; 5: 18–23.
12. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national casecontrol study from Finland // *Eur Heart*. 2006; 27: 1657–1663.

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ И ЗАЯВКИ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведе-
ния Конгресса – в холле первого
этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты
оргвзноса обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации
в Сборнике принимаются
до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация по
Конгрессу размещена на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В Конкурсе научных работ
молодых ученых могут
участвовать лица в возрасте
до 35 лет без ученой степени
- ◆ В Конкурсе студенческих
научных работ могут
участвовать студенты
4-6 курсов медицинских
и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах
допускается один
соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516

Реклама



www.chelovekilekarstvo.ru

Применение генно-инженерного препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом: двухлетнее наблюдение в клинической практике

Н. В. Торопцова¹, доктор медицинских наук
О. А. Никитинская, кандидат медицинских наук
Т. А. Короткова, кандидат медицинских наук
Н. В. Демин

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

Резюме. В статье представлены данные двухлетнего проспективного наблюдения за 48 женщинами с постменопаузальным остеопорозом, начавшими лечение деносумабом. Отмечен прирост минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника на 3,99%, 5,13%, 7,76% и в проксимальном отделе бедра на 2,01%, 2,77%, 3,6% через 6, 12 и 24 месяца наблюдения. Нежелательных явлений не было отмечено. Приверженность лечению составила 92% и 81% через 12 и 24 месяца наблюдения соответственно.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, деносумаб, приверженность лечению, эффективность.

Abstract. The article presents data of a two-year prospective study in 48 women with postmenopausal osteoporosis who received denosumab. After 6, 12 and 24 months follow-up, denosumab was associated with a relative increase in bone mineral density of 3.99%, 5.13%, 7.76% at the lumbar spine and 2.01%, 2.77%, 3.6% at the total hip, respectively. Adverse effects have not been observed. The treatment compliance was 92% and 81% after 12 and 24 months of observation, respectively.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, denosumab, compliance, effectiveness.

Остеопоротические переломы являются основной причиной нарушения функциональных возможностей пациентов с остеопорозом (ОП) и высокой стоимости лечения данного заболевания. Так, по данным нашего исследования усредненная стоимость лечения при осложненном течении ОП в течение одного года после перелома достигала 61 151 рубля, при этом 44% приходилось на госпитальные затраты, 12% — на социальные выплаты и всего 7% — на противоопеопоротические препараты, что связано с их редким назначением врачами первичного звена здравоохранения и низкой приверженностью больных медикаментозной терапии [1]. Одними из важнейших показателей приверженности лечению являются настойчивость в лечении (прием препарата в течение всего

назначенного периода) и соблюдение режима дозирования. Несоблюдение рекомендаций по длительности лечения и режима дозирования приводит к снижению эффективности лечения любым противоопеопоротическим препаратом и увеличивает риск переломов у пациентов с ОП на 17–39% [2–4]. На приверженность лечению у больных хроническими заболеваниями влияют не только его эффективность и безопасность, но и способ введения, а также частота приема препарата.

В настоящее время для лечения ОП применяется генно-инженерный препарат для подкожного введения с режимом дозирования 1 раз в 6 месяцев — деносумаб, представляющий из себя полное человеческое моноклональное антитело. Он уменьшает костную резорбцию за счет снижения созревания, функционирования и выживания остеокластов — клеток, ответственных за разрушение старой кости в организме.

Цель работы: оценить эффективность, переносимость и привержен-

ность лечению у женщин с постменопаузальным остеопорозом, начавших лечение деносумабом в ходе проспективного наблюдения в клинической практике.

Материал и методы исследования

В наблюдение включены 48 женщин в постменопаузе (средний возраст $65,2 \pm 9,1$ года), у которых диагностирован ОП по критериям ВОЗ хотя бы в одном из отделов осевого скелета (Т-критерий $\leq -2,5$ стандартных отклонения (СО) или остеопения ($-1 \text{ СО} < \text{Т-критерий} < -2,5 \text{ СО}$) при наличии в анамнезе перелома при низком уровне травмы в возрасте после 40 лет и которым в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (Центр остеопороза МЗ РФ) было рекомендовано лечение деносумабом. Набор пациентов осуществлялся с апреля 2013 по март 2014 г. В исследование вошли 16 (33,3%) женщин с впервые диагностированным ОП и 32 (66,7%) — у которых диа-

¹ Контактная информация:
torop@irramn.ru

Таблица 1

Характеристика женщин при включении в исследование	
Параметр	Значение
Возраст, лет	65,2 ± 9,1**
Время после постановки диагноза ОП, лет	7,0 ± 6,4**
ИМТ, кг/м ²	24,3 (22,3; 28,1)*
Количество больных с впервые поставленным диагнозом ОП, п, %	16 (33,3)
Количество больных, получавших терапию ОП в течение предшествующего года:	
Бисфосфонаты, п, %	32 (66,7)
Стронция ранелат, п, %	19 (39,6)
Препараты кальция и витамина D, п, %	6 (12,5)
	7 (14,6)
МПК Л1-Л4, г/см ²	0,766 ± 0,14**
Т-критерий Л1-Л4	-2,7 (-4,8; -2,0)*
МПК ш. б., г/см ²	0,618 ± 0,08*
Т-критерий ш. б.	-2,1 (-3,3; -1,7)*
МПК общ. б., г/см ²	0,741 ± 0,09**
Т-критерий общ. б.	-1,7 (-3,5; -0,5)*
МПК 1/3 пред., г/см ²	0,506 ± 0,06**
Т-критерий 1/3 пред.	-2,9 (-5,1; -0,5)*
Переломы, п, %	32 (66,7)
Средний показатель FRAX®, %	20,1 ± 7,5**
Уровень 25(ОН)D, нг/мл	22,1 (8,1; 54,3)*
Примечание. * Медиана (25-го и 75-го перцентилей); ** среднее ± стандартное отклонение (ср. ± СО); Л1-Л4 — поясничный отдел позвоночника; ш. б. — шейка бедра; общ. б. — общий показатель бедра, 1/3 пред. — 1/3 предплечья.	

Таблица 2

Средний прирост МПК в различных отделах скелета на фоне лечения деносумабом в течение двух лет по сравнению с исходными данными			
	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
ΔМПК Л1-Л4 (%)	3,99 ± 11,6*	5,13 ± 3,71*	7,76 ± 3,96*
ΔМПК ш. б. (%)	1,89 ± 3,58**	1,92 ± 3,82**	3,01 ± 3,77**
ΔМПК общ. б. (%)	2,01 ± 3,28**	2,77 ± 3,31**	3,6 ± 2,85*
ΔМПК 1/3 пред. (%)	0,29 ± 2,79	0,65 ± 3,46	1,55 ± 2,62***
Примечание. * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$.			

гноз был поставлен ранее (средняя длительность заболевания $4,9 \pm 1,7$ года). Всем пациенткам в начале исследования и каждые последующие полгода делался анализ крови на кальций, креатинин и щелочную фосфатазу. Кроме того, всем женщинам проведено исследование уровня витамина D, при выявлении его дефицита всем пациенткам рекомендовался прием 50 000 МЕ колекальциферола, а в последующем доза его составляла 2000 МЕ. Все женщины дополнительно получали препараты кальция (500–1000 мг/день) и витамина D (800–2000 МЕ).

Подкожное введение препарата в течение первого года 1 раз в 6 месяцев проводилось в процедурном кабинете консультативного отделения ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой. Остальные инъекции могли быть сделаны как в Институте, так и самостоятельно или по месту

жительства. При последующем приходе в клинику пациентка приносила упаковку препарата с датой его введения.

Эффективность оценивалась по динамике минимальной плотности кости (МПК) в трех отделах скелета (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра и дистальный отдел предплечья не доминантной руки). Переломы регистрировались как нежелательное явление. Характеристика женщин представлена в табл. 1.

Приверженность терапии оценивалась по двум параметрам: настойчивость пациента, которая считалась приемлемой, если вторая инъекция делалась в пределах 6 месяцев + 8 недель после предыдущего введения; и соблюдение режима дозирования, если последующая инъекция делалась в пределах 6 месяцев ± 4 недели после предыдущего введения.

Для включения в программу наблюдения все пациентки подписали информированное согласие на обработку обезличенных данных их медицинской документации.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 StatSoft с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика МПК на фоне лечения через 6, 12 и 24 месяца наблюдения представлена в табл. 2. Нами был отмечен достоверный прирост МПК в осевом скелете (позвоночнике и проксимальном отделе бедра), который наблюдался уже через 6 месяцев наблюдения. В дистальном отделе предплечья статистически значимое увеличение МПК наблюдалось через 2 года после начала терапии деносумабом.

При анализе динамики показателей МПК у женщин, получавших какую-либо противоостеопоротическую терапию до назначения деносумаба, и в группе «наивных» пациентов (без предшествующего лечения ОП) не было получено достоверных различий между этими пациентами ни по одной области измерения МПК. Также нами не выявлены различия в динамике МПК при статистической обработке отдельно по каждой группе препаратов, которые они принимали в течение последнего года до включения в проспективное наблюдение, по сравнению с «наивными» больными. В то же время следует отметить, что в течение первого года лечения наиболее низкой в среднем динамика МПК была у лиц, принимавших бисфосфонаты 3 и более лет до перевода их на деносумаб, однако достоверные различия получены были только для прироста МПК поясничного отдела позвоночника ($p = 0,05$), что согласуется с данными D. L. Kendler и соавт., которые показали, что увеличение МПК у женщин с постменопаузальным ОП зависело от длительности предшествующего лечения бисфосфонатами [5]. В то же время через 2 года лечения эти различия практически нивелировались (рис. 1).

Не было получено различий в динамике МПК в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови.

За время наблюдения случаев гипокальциемии зафиксировано не было,

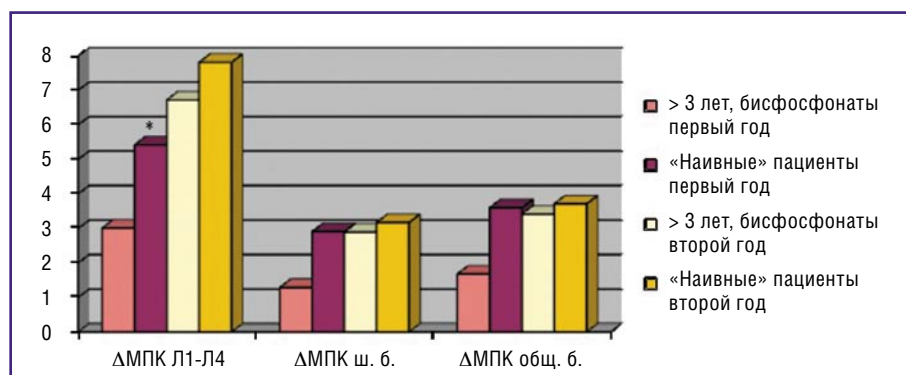


Рис. 1. Динамика МПК у больных, получавших терапию бисфосфонатами до начала лечения, и «наивных» пациентов в течение двух лет терапии деносумабом

Таблица 3

Биохимические показатели сыворотки крови в динамике на фоне лечения деносумабом

Показатель	Базовый	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Кальций, ммоль/л (ср. ± СО)	2,41 ± 0,1	2,43 ± 0,10	2,37 ± 0,13	2,39 ± 0,14
Щелочная фосфатаза, ед/л (ср. ± СО)	79,6 ± 32,2	57,4 ± 18,3*	62,4 ± 25,7*	61,3 ± 21,4*
Креатинин, мкмоль/л (ср. ± СО)	67,4 ± 12,1	67,5 ± 10,4	66,2 ± 11,8	65,3 ± 19,6

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

средний уровень кальция в крови во всей группе статистически значимо не изменился.

На фоне лечения во всей группе выявлено достоверное снижение уровня общей щелочной фосфатазы уже через 6 месяцев, при этом наиболее выражено, хотя и статистически недостоверно, оно было у «наивных» пациентов по сравнению с женщинами, получавшими бисфосфонаты до начала терапии деносумабом (на 23% и 9% соответственно, $p > 0,05$). Уровень щелочной фосфатазы оставался более низким по сравнению с его значениями на момент включения больных в исследование и при контроле через 12 и 24 месяца терапии, что косвенно может служить доказательством снижения костного обмена на фоне проводимого лечения, при этом оно наиболее выражено было у лиц, впервые начавших терапию деносумабом.

Показатели креатинина за весь период наблюдения достоверно не изменялись (табл. 3).

За двухлетний период не было случаев периферических переломов или переломов позвоночника, манифестирующих выраженным острым болевым синдромом, при низком уровне травмы. Показатели роста у пациентов оставались стабильными, не было зафиксировано снижения роста на 2 см и более ни у одной из участниц данного исследования. Одна больная сообщала

о высыпаниях на коже через месяц после первой инъекции, однако связь с подкожным введением деносумаба врач отметил как сомнительную. При повторном введении препарата кожных высыпаний не было.

В первый год наблюдения 44 (92%) больных получили вторую подкожную инъекцию деносумаба в течение 6 месяцев + 8 недель после первого введения и были отнесены к настоящим пациентам. Режим дозирования выполнили 43 (90%) женщины. Четыре женщины сделали только по одному введению препарата, а затем отказались продолжить лечение, что было связано с высокой его стоимостью.

Три инъекции получили 42 (87,5%) пациентки, а четыре — 39 (81,25%). Все пациентки сделали инъекции также в период 6 месяцев ± 4 недели после предыдущего введения, таким образом, они были настоящими и соблюдали режим дозирования. В течение второго года от продолжения терапии деносумабом отказались 4 женщины, что также было связано с невозможностью приобретения препарата по экономическим причинам (3 человека) или улучшением показателей МПК до уровня остеопении и отсутствием переломов в анамнезе (1 пациентка). Таким образом, 92% больных были привержены терапии ОП в течение года, а чуть более 81% — в течение двух лет терапии деносумабом.

Наши данные согласуются с результатами, полученными в четырех странах Европы (Германия, Австрия, Греция и Бельгия), в которых приверженность составила 87–95,3% в течение года после выданных больному рекомендаций [6]. В то же время на более большой когорте больных из Германии данный показатель был ниже и составил через год 55,9% и 39,8% соответственно через 1 и 2 года лечения для деносумаба и 33,8% и 20,9% для золедроновой кислоты [7]. Возможно, более высокий показатель приверженности у наших больных связан с тем, что пациентки наблюдались в специализированном Центре остеопороза, что могло повлиять на полученные нами результаты.

Нами проведен одновариантный анализ факторов, которые потенциально могли воздействовать на приверженность лечению в течение 24 месяцев, однако мы не получили связи ни с одним из них (возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе и их локализация, длительность ОП и предшествующая его терапия, значение Т-критерия в любой из измеренных областей скелета не выявили их влияния на приверженность лечению в течение 12 месяцев).

Таким образом, деносумаб эффективное и безопасное средство для лечения больных с постменопаузальным ОП с хорошей приверженностью пациентов в течение двухлетнего периода.

Клинический случай

Больная М.М. Ю., 1940 года рождения, впервые обратилась в Центр остеопороза НИИР им. В.А. Насоновой в 2004 г. с жалобами на выраженные боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, усиливающиеся при статической нагрузке. Менопауза в 50 лет. Переломов не было. В анамнезе узловой зоб и аутоиммунный тиреоидит (эутиреоидное состояние). Наследственность: у отца — перелом лодыжки в возрасте после 50 лет, переломов бедра у родственников I степени родства не было. Проведено денситометрическое обследование аксиальных отделов скелета, МПК (по Т-критерию): Л1-Л4 = -5,4 СО, ш. б. = -2,9 СО, общ. б. = -3,4 СО, — выявлен ОП. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудного отдела позвоночника: правосторонний сколиоз, усиление кифоза, межпозвонковый остеохондроз, узелки Шморля замыкательных пластинок тел Т5-8, Л1 позвонков, спондилез,



ДАЖЕ МИНИМАЛЬНАЯ ТРАВМА МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К СЕРЬЕЗНЫМ ПОСЛЕДСТВИЯМ

Пациенты с остеопорозом подвержены ежедневному риску. Переломы костей при остеопорозе возникают даже при небольшой травме, например, при падении. Пролиа® снижает относительный риск перелома шейки бедра на 62% через 3 года лечения у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (ARR=1.4%, P=0.007).^{*1} Простая подкожная инъекция² 1 раз в 6 месяцев хорошо переносится³ и может помочь защитить ваших пациентов.

Краткая информация о препарате ПРОЛИА® (деносумаб) раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850 от 14 октября 2011

Фармакологические свойства

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и trabecularного слоев кости.

Показания к применению

Лечение постменопаузального остеопороза. Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин, с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию.

Лечение сенильного остеопороза у мужчин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, Гипокальциемия.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Пролиа® не рекомендуется для применения у беременных женщин. Поскольку известно, что потенциально деносумаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

Способ применения и дозы

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата.

Побочное действие

Очень часто ($\geq 1/10$): боль в конечностях; Часто (≥ 1 из 10): инфекции мочевыводящих путей, респираторные инфекции, ишмиалгия, натаракта (у мужчин, получающих гормон-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы), запор, сыпь, экзема; нечасто (≥ 1 из 1000 и < 1 из 100): диспертикулит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции уха; редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$): реакция гиперчувствительности, гипотонический шок (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях типичной симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролриа®), остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости.

Особые указания

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролриа®, Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется мониторинг концентрации кальция во время терапии у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии, особенно в первые недели после начала терапии.

У пациентов, получающих препарат Пролриа®, могут развиваться инфекции кони и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать немедленно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки. Недостаточная гигиена полости рта и инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов), являлись факторами риска развития ОНЧ у пациентов, получающих препарат Пролриа® в клинических исследованиях. Риск ОНЧ может возрастать при увеличении длительности лечения препаратом Пролриа®, Перед началом терапии важно оценить пациентов в отношении факторов риска развития ОНЧ. При выявлении факторов риска, перед терапией препаратом Пролриа® рекомендуется провести обследование полости рта и зубов с проведением соответствующих профилактических стоматологических мероприятий. Во время лечения препаратом Пролриа® следует поддерживать адекватную гигиену полости рта. Во время лечения препаратом Пролриа® следует избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур, решение по плану лечения кандид от пациента должно приниматься совместно с лечащим врачом на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск. Пациенты с подозрением на развитие ОНЧ, или у которых ОНЧ развился во время лечения препаратом Пролриа®, должны находиться под наблюдением стоматолога или челюстно-лицевого хирурга. У пациентов с ОНЧ, развившимся во время применения препарата Пролриа®, может быть принято решение о временном прекращении лечения до разрешения состояния, на основании индивидуальной оценки соотношения риска/польза.

Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациентов в группе препарата Пролриа®, Атипичные переломы бедренной кости – подверженные или дисфазные переломы проксимальной части бедренной кости – могут появиться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Пролриа®, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости и также должны быть исследовано контралатеральное бедро.

Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса), Пролриа® содержит такое же активное вещество (деносумаб), как и Эксдрина®. Пациенты, получающие Пролриа®, не должны принимать препарат Эксдрина®.

За дополнительной информацией по препарату Пролриа® обращайтесь:

ООО «Амджен»: 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 8, строение 1, 7 этаж
Тел: +7 (495) 745 04 78; Факс: +7 (499) 995 19 65

*ARR – снижение абсолютного риска. Данные post-hoc анализа

References:

- Boonen S et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; **96**: 1727–1736.
- Инструкция по применению препарата ПРОЛИА® (деносумаб)
- Cummings SR et al. N Engl J Med 2009; **361**: 756–765.

RU-P-162-0317-046613

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

AMGEN®

ООО «Амджен», 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 8, строение 1, 7 этаж
Тел: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (499) 995 19 65

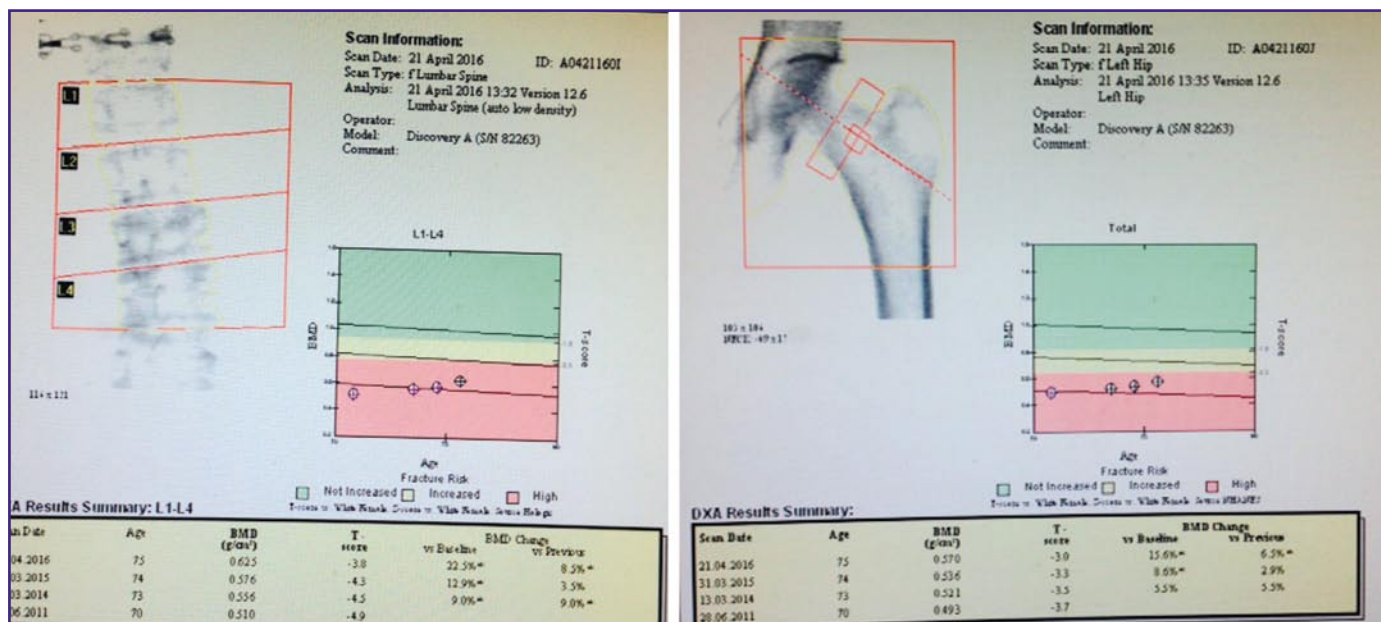


Рис. 2. Динамика показателей МПК на фоне лечения деносумабом у больной М. М. Ю.

мелкие гемангиомы тел Т6 и Т9 позвонков. Начато лечение альфакальцидолом в дозе 1,0 мкг/сутки, которое чередовалось с препаратами кальция и витамином D.

В 2005 г. при падении с высоты роста у больной произошел перелом дистального отдела правого предплечья, что послужило поводом для визита к врачу для коррекции терапии ОП. В течение 9 месяцев 2005–2006 гг. она принимала ибандроновую кислоту в дозе 150 мг 1 раз в месяц. В последующем — не регулярно препараты кальция и витамина D.

В связи с усилением болей в позвоночнике пациентка вновь обратилась в Центр остеопороза в 2011 г. При контроле денситометрии показатели МПК (Т-критерий): Л1–Л4 = -4,9 СО, ш. б. = -3,5 СО, общ. б. = -3,7 СО. Рентгенографическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника не выявило значимых изменений по сравнению с исследованием МРТ, проведенного в 2004 г. Больной были даны рекомендации, в соответствии с которыми она в течение трех лет принимала, но нерегулярно, алендроновую кислоту в дозе 70 мг 1 раз в неделю в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

В 2014 г. на очередном визите в Центр остеопороза при контроле денситометрии выявлена положительная динамика показателей МПК как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедра: Л1–Л4 = -4,5 СО, ш. б. = -3,1 СО, общ. б. = -3,5 СО. Однако, учитывая сохраняющиеся боли в позвоночнике,

была сделана компьютерная томография (КТ) грудного и поясничного отделов позвоночника, на КТ-снимках обнаружена деформация Т12 позвонка. Уровень 25ОН витамина D в сыворотке крови 32,8 нмоль/л, кальций общий — 2,29 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 148 ед/л, креатинин — 86 мкмоль/л.

В связи с недостаточной комплаентностью и возникновением перелома позвонка пациентка переведена на подкожное введение деносумаба в дозе 60 мг 1 раз в 6 месяцев в сочетании с 800 МЕ нативного витамина D и 1000 мг кальция в сутки.

С марта 2014 г. по апрель 2016 г. больная получила 4 инъекции деносумаба. Переносимость препарата была хорошей: нежелательных явлений, связанных с его использованием, не было, уровень кальция в сыворотке крови оставался в пределах нормальных значений. Через 2 года лечения отмечена дальнейшая положительная динамика МПК как в позвоночнике, так и проксимальном отделе бедра (рис. 2). Новых переломов за указанный период выявлено не было. Больная продолжила лечение деносумабом. ■

Литература

- Добровольская О. В., Торопцова Н. В., Лесняк О. М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома // Современная ревматология. 2016. Т. 10, № 3. С. 29–34.
- Huybrechts K. F., Ishak K. J., Caro J. J. Assessment of compliance with osteoporosis treatment

and its consequences in a managed care population // Bone. 2006; 38 (6): 922–928.

- Höer A., Seidlitz C., Gothe H., Schifffarth G., Olson M., Hadji P., Häussler B. Influence on persistence and adherence with oral bisphosphonates on fracture rates in osteoporosis // Patient Preference Adherence. 2009; 3: 25–30.
- Van den Boogaard C. H., Breekveldt-Postma N. S., Borggreve S. E., Goettsch W. G., Herings R. M. Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures in clinical practice: a database analysis study // Curr Med Res Opin. 2006; 22: 1757–1764.
- Kendler D. L., Roux C., Benhamou C. L., Brown J. P., Lillstiel M., Siddhanti S., Man H.-S., San Martin J., Bone H. G. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning From Alendronate Therapy // J Bone Miner Res. 2010; 25 (1): 72–81.
- Hadji P., Papaioannou N., Gielen E., Feudjo Tepie M., Zhang E., Frieling I., Geusens P., Makras P., Resch H., Möller G., Kalouche-Khalil L., Fahrleitner-Pammer A. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study // Osteoporos Int. 2015; 26 (10): 2479–2489. DOI: 10.1007/s00198-015-3164-4.
- Hadji P., Kyvernitakis I., Kann P. H., Niedhart C., Hofbauer L. C., Schwarz H., Kurth A. A., Thomasius F., Schulte M., Intorcchia M., Psachoulia E., Schmid T. GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab // Osteoporos Int. 2016, Oct; 27 (10): 2967–2978. DOI: 10.1007/s00198-016-3623-6. Epub 2016, May 12.

Остеоартрит коленных суставов

Н. Н. Чапаева*, доктор медицинских наук, профессор
Ю. С. Бахарева**, 1

* ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

** ФГБНУ НИИТПМ, Новосибирск

Резюме. Изучена динамика функции коленных суставов у больных гонартрозом преимущественно II–III стадии с помощью клинических тестов, визуально-аналоговой шкалы интенсивности боли и индекса WOMAC.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, боль, индекс WOMAC, качество жизни, функциональные тесты.

Abstract. We studied dynamics of knee joints functioning in patients with gonarthrosis of II–III stages, primarily via clinical tests, visual analog pain intensity scale and the WOMAC index.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, pain, the WOMAC index, quality of life, functional tests.

Остеоартрит (ОА) занимает ведущее место по распространенности среди ревматических заболеваний. В 2011 г. в России зарегистрировано 3 млн 700 тыс. больных ОА, причем ежегодный прирост составляет 745 тыс. [1]. Жалобы на боль и припухание крупных суставов в 53,8% случаев были обусловлены ОА [2]. Заболевание негативно влияет на работоспособность пациента, снижает его жизненную активность [3]. Долгое время ОА считали дегенеративным заболеванием, при котором происходит замедление репаративных процессов в поврежденном хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе. Поэтому термин «остеоартроз» соответствовал старым представлениям об этом заболевании. По мере изучения патогенеза заболевания, внедрения новых методов диагностики стало ясно, что оно характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость. Эти изменения протекают асимптомно, так как хрящ не имеет нервных окончаний [4]. Клинические симптомы ОА начинают проявляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики [5]. Ключевым в патофизиологии ОА является синовит, для диагностики которого используют инструментальные методы, в частности УЗИ сустава, магнитно-резонансную томографию, а также гистологическое исследование биопсийного материала синовиальной оболочки. Синовит является предиктором повреждения хряща [6]. Поэтому заболевание имеет полное основание именоваться остеоартритом. Одним из главных механизмов патогенеза ОА является повреждение субхондральной кости с последующим нарушением костного ремоделирования, образованием остеофитов, субхондральным склерозом, что находит отражение при рентгенологическом исследовании суставов. От начала болезни до обращения к врачу проходит значительное время, что в первую очередь обусловлено медленным развитием болезни, ее стадийностью. Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism, EULAR) и Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) разработаны рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы [7, 8]. На ранней стадии болезни доминируют боль и припухание

суставов, поэтому лечение должно быть направлено на их купирование с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или парацетамола. Основными в лечении ОА являются медленнодействующие симптоматические препараты, которые в определенной степени уменьшают выраженность боли и в то же время оказывают хондропротективное действие. Лечение больных ОА проводится, как правило, в амбулаторных условиях. У больных ОА, особенно с гонартрозом и коксартрозом, установлены низкие показатели качества жизни (КЖ), что связано с хроническим, прогрессирующим течением заболевания. Учитывая пожилой возраст больных, прогрессирующее поражение суставов, можно сказать, что болезнь оказывает отрицательное влияние на важнейшие функции пациента — физическое, психологическое, социальное функционирование. Исследование КЖ позволяет проводить мониторинг состояния пациентов и оценивать динамику и эффективность лечения [9]. Для оценки специфических симптомов и ограничения функции суставов используются измерительные шкалы, в частности, WOMAC-индекс для артроза коленных и тазобедренных суставов [10]. WOMAC-индекс (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index) для артроза является общепринятой анкетой, предназначенной для оценки симптомов гонартроза (функциональности) самим пациентом [11] с помощью содержащихся в ней 24 вопросов, распределенных по трем разделам. Первая субшкала содержит 5 вопросов, позволяет оценить болевую симптоматику; вторая субшкала (2 вопроса) — выраженность ригидности суставов; третья субшкала (17 вопросов) касается проявлений физической активности и ограничения подвижности коленных суставов. Ответы на эти вопросы дает сам пациент, при этом используется визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Поскольку основным патогенетическим звеном ОА является потеря протеогликанов, для его лечения предлагается ряд препаратов, механизм действия которых направлен на возмещение потери или стимуляцию синтеза протеогликанов [12]. Остеокинг может усиливать функцию гипоталамо-адреналокортикальной системы, тормозить функции гиалурата, хондроитиназы, гистамина, 5-гидрокситриптамина и простагландинсинтетазы, для оказания большего противовоспалительного, противоотечного и обезболивающего эффектов.

Целью настоящей работы было изучить динамику функции коленных суставов у больных гонартрозом преимущественно II–III стадии с помощью клинических тестов, ВАШ интенсивности боли и индекса WOMAC для оценки эффективности применения средства Остеокинг (биологически активная

¹ Контактная информация: 8578511@inbox.ru

добавка к пище, не является лекарственным препаратом) в амбулаторных условиях.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в условиях амбулаторного приема на базе ГБУЗ НСО ГКБ № 34, город Новосибирск. Под наблюдением находилось 52 пациента с гонартрозом в стадии обострения. Трое в дальнейшем выбыли из исследования в связи с отзывом информированного согласия. Пациенты участвовали в клиническом исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Диагноз ОА устанавливали в соответствии с критериями, предложенными Институтом ревматологии РАМН [13] с учетом критериев Altman (1991) [14]. Для оценки эффективности лечения, наряду с клиническим обследованием врачом, учитывали оценку пациентом выраженности боли в покое и движении по ВАШ от 0 до 100 мм, время ходьбы по лестнице на 10 ступеней (сек), время ходьбы по прямой на расстояние 30 м (сек). Определялись объем коленных суставов с помощью сантиметровой ленты в средней трети сустава, объем движений в коленных суставах по данным гониометрии, припухлость сустава, которая оценивалась в баллах (от 0 до 2 баллов), болезненность при пальпации по ходу суставной щели (от 0 до 2 баллов), а также индекс WOMAC. Критерии исключения: предыдущие операции металлоимплантации в коленном суставе с неудаленными металлоимплантатами в области оперативного вмешательства; гнойно-воспалительные или другие инфекционные процессы в анамнезе (гнойный бурсит, остеомиелит и др.); грубая варусная или вальгусная деформация сустава, требующая использования аугментов, связанного типа эндопротеза или костной пластики; повреждение коллатеральных связок коленного сустава; поливалентная аллергия, подтвержденная специалистом; анкилоз сустава; ожирение 3 ст., выраженная нейропатия седалищного, бедренного нервов; гемипарез; нарушения обмена веществ в кости в анамнезе; терапия кортикостероидами, цитостатиками; женщины в периоде менопаузы на стадии остеопороза с DEXA сканирования T-балл < -2,5; злокачественно прогрессирующие нервно-мышечные заболевания; злокачественные новообразования; активная фаза гепатитов В и С; СПИД; психические заболевания; беременность; лактационный период; заболевания, сопровождающиеся выраженными нарушениями функции печени и почек; кроме того, любые состояния, которые могут отрицательно повлиять на исход лечения, по данным обследований, регламентируемых программой испытания или субъективной самооценки пациента. Пациенты получали средство Остеокинг по 0,25 мл через день с титрованием дозы с учетом массы тела и эффективности. Курс применения средства составил 6 месяцев. Контроль за эффективностью применения осуществлялся ежемесячно. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерной программы Statistica 11,0. Оценивался t-критерий Стьюдента, коэффициент Манна–Уитни.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов: большинство пациентов составили женщины: 40 из 49 пациентов (81,6%), средний возраст составил $53,16 \pm 9,71$ года. Длительность заболевания колебалась от 1 до 10 лет, средняя длительность обострения составила $6,0 \pm 1,5$ нед. У большинства больных была установлена II рентгенологическая стадия ОА (по Kellgren–Lawrence) — 34 пациента (69,4%), рентгенологическая стадия III — у 15 пациентов (30,6%). У всех 49 пациентов (100%) имел место гонартроз. Клинические признаки синовита и периаартрита были обнаружены у 40 пациентов (81,6%). У большинства больных (90%) отме-

чалось ограничение объема движений, в большей степени сгибания, в пораженных коленных суставах. Выраженность болевого синдрома при движении по ВАШ колебалась от 0 до 90 мм ($84,33 \pm 2,76$ мм). На фоне применения средства Остеокинг: показатели по ВАШ составили от 0 до 30 мм ($10 \pm 1,75$ мм). Начиная с 1–2 мес применения пациенты стали отмечать уменьшение боли и других клинических признаков заболевания. Так, у пациентов этой группы произошло снижение боли по ВАШ в покое, движении, улучшились функциональные тесты (ходьба по прямой на 30 м, по лестнице, сгибание коленного сустава). Через 24 нед отмечалось полное исчезновение болей в покое у 46 пациентов (75%), при движении — у 23 (46,9%), припухлости суставов — у 42 (85%). Функциональное состояние суставов по шкалам индекса WOMAC до применения средства Остеокинг $50,0 \pm 0,5$ мм. Для симптомов «подъем вверх или спуск вниз по лестнице», «наклоны к полу», «напряженная работа на дому» выраженность боли была наивысшей — от 10 до 100 мм ($86,4 \pm 2,8$ мм). Другие ограничения подвижности ощущались пациентами в ситуациях, когда требуется хорошая подвижность и стабильное удержание равновесия, а именно «при посадке/высадке из автомобиля» или «подъеме с постели» от 10 до 100 мм ($33,3 \pm 2,7$ мм). В целом по всем 17 пунктам шкалы WOMAC в течение трех месяцев пациенты обеих групп отмечали достоверное ($p < 0,05$) улучшение подвижности пораженных суставов. Регистрация побочных эффектов показала, что на фоне приема отмечалась лишь сухость во рту у трети пациентов. Оценка качества жизни: в начале исследования: $57,49\% \pm 21\%$, в конце исследования: $78,82 \pm 22,99\%$ ($p > 0,05$). Утренняя скованность составила от $8,0 \pm 2,5$ мин, в конце исследования $0,8 \pm 0,38$ мин ($p > 0,05$). Таким образом, в результате длительного (6 мес) применения средства Остеокинг у больных преимущественно с II–III стадиями ОА крупных суставов параметры выраженности боли по ВАШ изменялись достаточно наглядно. Отмечалась также положительная динамика показателей общего функционального состояния суставов по данным гониометрии, тестам ходьбы по прямой и по лестнице и шкалам индекса WOMAC.

Обсуждение

ОА — самое распространенное ревматическое заболевание, приводящее к ухудшению физического состояния больного, а хроническое, прогрессирующее течение и потеря трудоспособности вызывают проблемы психологического характера и ограничение социальной активности больного человека. Лечение ОА является актуальной проблемой ревматологии. Наиболее часто для лечения ОА применяются НПВП, которым наряду с облегчением боли, улучшением подвижности суставов присущи побочные эффекты, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно у больных старших возрастных групп. В связи с этим особое значение приобретает терапия так называемыми препаратами хондропротективной направленности действия, обладающими «структурно-модифицирующим воздействием на хрящ». Такой вид терапии позволяет уменьшить болевой синдром, вернуть пациенту подвижность, улучшить ее качество. Исследование эффективности различных методов лечения ОА включает использование в качестве критериев субъективных оценок пациента, согласно которым определяются динамика болевых ощущений и общее воздействие на патологический процесс. В нашем исследовании были получены данные, которые свидетельствуют об эффективности применения средства Остеокинг при ОА крупных суставов по влиянию на болевой синдром. Отмечена его хорошая переносимость и быстрое наступление эффекта (по окончании второго месяца общего шестимесячного курса). Известно, что шкала WOMAC

служит инструментом оценки эффективности терапии именно при ОА для определения динамики болевой симптоматики и нарушения подвижности в коленных суставах. На основании проведенных ранее исследований по оценке WOMAC-индекса при артрозе было установлено, что имеется также его взаимосвязь с психосоциальными аспектами заболевания, такими как, например, нарушение активности пациента в быту, снижение его профессиональной деятельности, а также ухудшение семейных отношений и сужение круга знакомых, т. е. всех аспектов качества жизни больного ОА. Причем применение средства Остеокинг достоверно улучшило клиническую симптоматику ОА и положительно повлияло на качество жизни больных.

Выводы

Средство Остеокинг показало достаточно высокую эффективность у больных с ОА коленных суставов преимущественно II–III стадий. При применении средства Остеокинг эффект проявлялся через 8 недель. ■

Литература

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 г. www.rosminzdrav.ru.
2. Эрдес Ш. Ф., Галушко Е. А., Бахтина Л. А. и др. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ // Научно-практическая ревматология. 2004; (4): 42–46.
3. Oberhauser C., Escorpizo R., Boonen A. et al. Statistical validation of the brief International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for Osteoarthritis based on a Large International Sample of patients with Osteoarthritis // Arthritis Care Res. 2013; 65 (2): 177–186. DOI: 10.1002/acr.21775.
4. Workman J., Thambyah A., Broom N. The influence of early degenerative changes on the vulnerability of articular cartilage to impact-induced injury // Clin Biomech (Bristol, Avon). 2017; (43): 40–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2017.01.003>.
5. Bijlsma J. W., Borenbaum F., Laffey F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. 2011; 377 (9783): 2115–2126. DOI: 10.1016/S0140-6736 (11)60243-2.
6. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat rev Rheumatol. 2010; 6 (11): 625–635. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.159.
7. Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T. et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthr Care Res (Hoboken). 2012; (64): 465–474.
8. Beaufils P., Becker R., Kopf S., Englund M., Verdonk R., Ollivier M., Seil R. Surgical management of degenerative meniscus lesions: the 2016 ESSKA meniscus consensus // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017, Feb 16. DOI: 10.1007/s00167-016-4407-4.
9. Цапина Т. Н., Эрдес Ш. Ф., Слизова К. Ш. Качество жизни больных остеоартрозом // Научно-практическая ревматология. 2004; (2): 20–22.
10. Bellamy N., Buchanan W. W., Goldsmith C. H. et al. Validation study of WOMAC. A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // J. Rheumatol. 1988; (15): 1833–1840.
11. Stucki G., Meier D., Stucki S. et al. Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthritis Index // Z. Rheumatol. 1996; (55): 40–49.
12. Michel B., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial // Arthritis Rheum. 2005; 52 (3): 779–786.
13. Бунчук Н. В. Диагностические критерии остеоартроза коленных суставов // Consilium medicum. 2002; (8): 396–399.
14. Altman R. D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis // J Rheumatol Suppl. 1991; (27): 10–12.

Не является лекарственным средством!

Регистрационный № KZ.16.01.79.003.E.000722.07.16
Перед применением проконсультируйтесь с врачом.



МУ ПИНЬ СЭНЬ
www.mulinsen.ru

РАСТВОР
ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

РЕКЛАМА
Традиционный китайский
растительный препарат XXI века

ОСТЕОКИНГ

УЛУЧШИТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
людей страдающих
заболеваниями костей

Состав: корень женьшеня азиатского, корень санчи, сафлор красильный, кора эвкоммии, корень астрагала, мандариновая корка, вода очищенная

Производитель: Yunnan Crystal Natural Pharmaceutical Co. Ltd., KHP,
Официальный дистрибьютор: в Российской Федерации,
Республике Казахстан ООО «Му Линь Сэнь»



Терапия остеоартроза. Фокус на биологическую активность и клиническую эффективность

В. В. Бадюкин, профессор, доктор медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

Резюме. Представлены подходы к лечению остеоартроза (ОА) с использованием комплексного препарата, который имеет состав, аналогичный матриксу гиалинового хряща. Препарат обладает противовоспалительным и обезболивающим действием, нормализует функцию пораженных суставов, улучшает качество жизни пациентов, а также имеет потенциальный структурно-модифицирующий эффект. Такая терапия снижает ежедневную потребность в НПВП и является безопасной, хорошо переносится пациентами и может быть использована в комплексной терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, базисная терапия, потребность в НПВП, комплексная терапия.

Abstract. Basic therapy of osteoarthritis (OA) using preparation which has a composition similar to the hyaline cartilage matrix, is reviewed. This drug has a clear anti-inflammatory and analgesic effect, normalizes the function of affected joints, improves the quality of life of patients, and also has a potential structural-modifying effect. Due to this therapy, the daily requirements in NSAIDs can be significantly reduced. The treatment with this drug is safe, well-tolerated by patients and can be used in OA complex therapy.

Keywords: osteoarthritis basic therapy, need for NSAIDs, complex therapy.

Остеоартроз (по международной классификации остеоартрит — ОА) по современным представлениям является хроническим прогрессирующим заболеванием синовиальных суставов с поражением прежде всего гиалинового хряща и субхондральной кости в результате сложного комплекса биомеханических, биохимических и/или генетических факторов. Это заболевание рассматривается в качестве основной нозологической формы дегенеративных заболеваний суставов, хотя в его патогенезе и клинических проявлениях большое место занимает воспаление, которое во многом определяет темпы прогрессирования этого заболевания и его исходы. Так, по данным I. Atukorala и соавт. [1] развитию рентгенологического ОА как правило предшествует длительно текущий синовит.

Наиболее значимым патологическим проявлением ОА является уменьшение объема и разволокнение суставного хряща, тем более что суставной (гиалиновый) хрящ явля-

ется основным плацдармом развития заболевания.

Несмотря на существенные успехи в понимании патогенеза ОА, включая молекулярные механизмы дегенерации хряща и воспаления в тканях сустава, в разработке классификации с выделением его субтипов, уточнении особенностей течения и исходов, выявлении факторов риска инициации и прогрессирования, значительном прогрессе в инструментальной диагностике и детализации многих вопросов, связанных с фармакотерапией, рациональная терапия этого заболевания все еще остается эмпирической, далеко не всегда приводит к желаемому результату — прежде всего в предупреждении дальнейшего его прогрессирования. Эффективность как симптом-модифицирующих, так и структурно-модифицирующих препаратов продолжает постоянно пересматриваться. Лечение ОА представляет большие трудности: сложность анальгезии, обусловленная отрицательным влиянием на хрящ нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и их плохая переносимость [2], пожилой возраст пациентов, коморбидность, необходимость постоянно-го лечения и трудность объективной

оценки эффекта проводимых терапевтических мероприятий.

Основу фармакологического лечения ОА составляют препараты двух групп — симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие. К первым из них относятся неопиоидные и опиоидные анальгетики (парацетамол, Трамал), системные НПВП, локальная терапия (капсаицин, Димексид, топические кристаллические глюкокортикоиды). Препараты второй группы можно рассматривать как препараты для базисной терапии ОА. Они характеризуются более медленным развитием симптом-модифицирующего действия, выраженным последствием на протяжении 4–8 и более недель, и, самое главное, они обладают потенциальными структурно-модифицирующими (хондропротективными) свойствами, способствуя замедлению рентгенологического прогрессирования ОА [2, 3]. К этим препаратам относятся глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, неомыляемые соединения сои и авокадо, диацереин, стронция ранелат, который из-за серьезных нежелательных явлений в настоящее время практически не применяется. К этой группе препаратов принадлежит и Алфлутоп.

Алфлутоп является биотехнологическим препаратом и включает комплекс сбалансированных элементов. В его состав входят: глюкозамины (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), аминокислоты, миоинозитолфосфаты, соли Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn, глюконовая кислота, глицерофосфолипидные соединения. Такой состав обеспечивает биологическую и фармакологическую активность этого препарата. Протеогликаны, которые образуют основное вещество межклеточного матрикса соединительной ткани и могут составлять до 30% ее сухой массы, являются высокомолекулярными соединениями, состоящими из белка (5–10%) и гликозаминогликанов (90–95%). Именно они определяют функциональное состояние матрикса хряща, наряду с активностью хондроцитов. Что же касается хондроитинсульфатов, то они стимулируют синтез гиалуроновой кислоты, способствуют гидрофобности хрящевой ткани, создают хорошую амортизацию, что в итоге повышает прочность соединительной ткани. Кроме того, они тормозят резорбцию костной ткани, ускоряют процессы ее репарации, понижают потерю кальция и замедляют прогрессирование ОА, а также угнетают действие специфических агентов, способствующих деградации соединительной ткани (эластазы, пептидазы, ИЛ-1) и ингибируют гиалуронидазу, которая способствует уменьшению содержания гиалуроновой кислоты. Дерматансульфат по структуре схож с хондроитинсульфатом и принимает участие в регуляции таких фундаментальных процессов, как рост, развитие, клеточная пролиферация, модулируя активность факторов роста. Кератансульфат секретируется хондроцитами, а при повреждении ткани или ином патологическом процессе его синтез уменьшается. Глюконовая кислота является предшественницей синтеза гиалуроновой кислоты, а миоинозитолфосфаты выполняют роль важных передатчиков сигнала во внутриклеточных сигнальных каскадах. Что же касается свободных аминокислот и микроэлементов, то они имеют большое значение для обменных процессов в хрящевой ткани [4, 5].

Основным механизмом действия Алфлутопа является стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты и уменьшение ее деградации за счет снижения активности гиалуронидазы. Препарат

стимулирует синтез протеогликанов, подавляет экспрессию металлопротеиназ — одних из основных молекул, способствующих дегенерации хряща. Он обладает обезболивающим действием, снижает выраженность воспаления, способствует уменьшению потребности в НПВП и обладает потенциальным структурно-модифицирующим действием [8]. Кроме того, Алфлутоп обладает антиоксидантной активностью [7].

Влияние Алфлутопа на синтез гиалуроновой кислоты имеет важное значение и обосновывает его патогенетическое действие при ОА. Гиалуроновая кислота представляет собой линейный полимер с большим молекулярным весом, ответственный за уникальные вязкоэластичные и люмбрикантные свойства синовиальной жидкости в здоровом суставе. Эта кислота является также стержнем молекул протеогликана — основы матрикса гиалинового хряща. Гиалуроновая кислота стимулирует синтез протеогликанов, тормозит активность металлопротеиназ. Она обладает не только высокой вязкостью, но и гидрофобностью, что обеспечивает амортизацию и улучшение скольжения суставных поверхностей.

Доказательства биологической активности Алфлутопа демонстрируют результаты исследований по оценке механизма его действия и влияния на окислительный стресс, в частности на активные формы кислорода. В одном из исследований материалом для изучения являлась клеточная линия человеческих хондроцитов CHON-001 и первичные культуры из хряща кролика. Активные формы кислорода участвуют в воспалительных процессах путем прямого и непрямого действия. Супероксид-анион имеет прямое деструктивное воздействие на клеточные мембраны. Помимо прямых цитотоксических эффектов, он действует опосредованно благодаря способности индуцировать клеточный синтез таких цитокинов, как ФНО, ИЛ-1, ИЛ-8.

Анализируя внеклеточное высвобождение цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) с использованием методов анализа проточной цитометрии (Flow cytometry) было показано, что противовоспалительный эффект *in vitro*, индуцированный препаратом Алфлутоп, осуществляется через механизмы, участвующие в цитокиновой сигнализации на генетическом и фенотипическом уровнях [7].

Цитокины (ИЛ-1 и ФНО- α), синтезируемые активированными синовиоцитами, мононуклеарными клетками или суставным хрящом, значительно усиливают экспрессию генов металлопротеиназ, которые разрушают внеклеточный белковый матрикс. ФРЭС можно рассматривать как аутокринный стимулятор хондроцитов, который опосредованно влияет на основные деструктивные процессы при ОА [7].

При определенных физиологических и патологических условиях кислород может переходить в активные формы, которые участвуют в регулировании различных биологических процессов, включая активацию клеток, пролиферацию, гибель и потенцирование катаболических процессов, свойственных ОА. Окислительный стресс при ОА приводит не только к деградации хряща, но и оказывает косвенное действие, активируя коллагеназы, проферменты и стимулируя регуляцию некоторых генов, которые кодируют ферменты, участвующие в деструкции матрикса хряща и продукции цитокинов [8]. Свободные радикалы оказывают различное воздействие на хондроциты, регулируют синтез коллагена и протеогликанов, активно воздействуют на экспрессию цитокинов, активируют матриксные металлопротеиназы, подавляют пролиферацию хондроцитов и способствуют их апоптозу [9, 11].

Доказано, что при ОА активные формы кислорода образуются в избытке в хряще и синовиальной оболочке. Они могут непосредственно окислять нуклеиновые кислоты, транскрипционные факторы, мембранные фосфолипиды, внеклеточные и внутриклеточные компоненты, что приводит к нарушению биологической активности, клеточной гибели и деградации белковых структур внеклеточной матрицы [10–12].

Многоплановая биологическая активность Алфлутопа способствует как симптом-модифицирующему, так и структурно-модифицирующему действию при ОА, что было показано в краткосрочных и долгосрочных исследованиях по эффективности этого препарата. В многоцентровом исследовании Г.В. Лукиной и соавт. была изучена эффективность и переносимость этого препарата у 45 больных с гонартрозом, коксартрозом и узелковой формой ОА, преимущественно со 2-й и 3-й рентгенологическими стадиями [14]. Пациенты были разделены на три сходные по всем параметрам группы

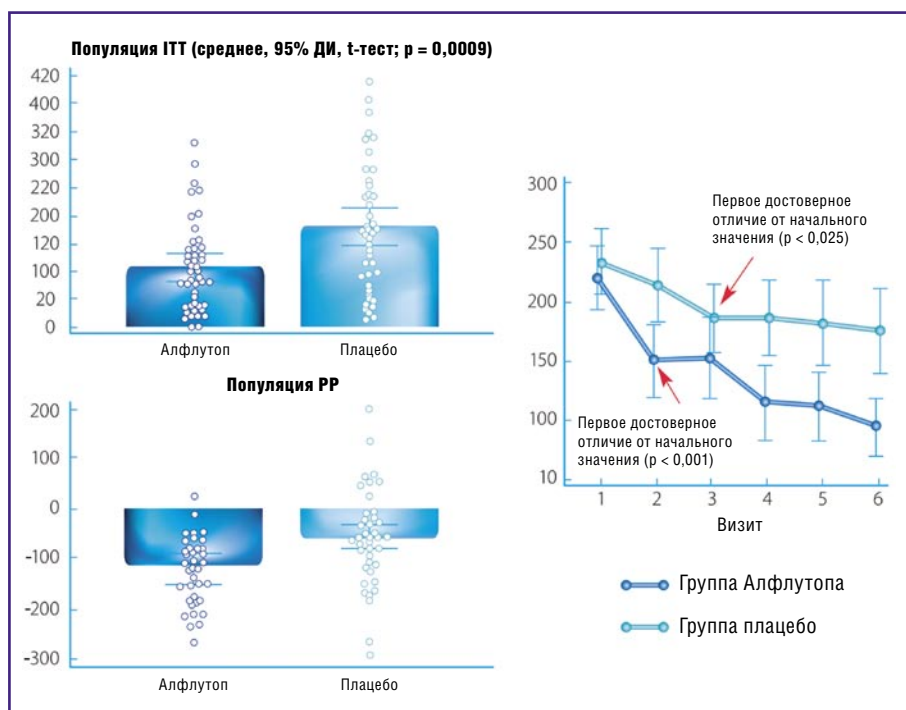


Рис. 1. Суммарный индекс WOMAC на момент завершения исследования

по 15 человек. Больные 1-й группы получали Алфлутоп в/м по 1 мл/сут в течение 3 недель, 2-й — внутрисуставно (в/с) по 2 мл 2 раза в неделю (всего 6 инъекций за 3 недели), с последующим в/м введением препарата в течение 20 дней. В 3-й группе Алфлутоп вводился параллельно в/с (6 инъекций) и в/м (20 инъекций — кроме дней в/с введения). Длительность терапии составила 12 месяцев — за этот период каждый пациент получил 2 соответствующих курса Алфлутопа.

Алфлутоп достоверно снижал выраженность боли в суставах в покое и при движении во всех группах. По оценке врача положительный эффект после окончания 2-го курса был отмечен у 78% больных 1-й группы, у 92% — 2-й и у 86% — 3-й. При динамическом УЗИ коленных суставов у больных 2-й и 3-й групп выявлено достоверное уменьшение толщины синовиальной оболочки, что свидетельствовало об обратном развитии симптоматики синовиита. По данным авторов Алфлутоп при в/м и в/с применении оказывает обезболивающее, противовоспалительное и, возможно, хондропротективное действие у больных ОА, причем наиболее выраженный эффект наблюдается при комбинированном применении этого препарата.

Доказательства симптом-модифицирующего действия Алфлутопа получены Л. И. Алексеевой и соавт. в много-

центровом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Институте ревматологии РАН [15]. В исследование были включены 90 пациентов с гонартрозом, которые были рандомизированы на две группы: 1-я ($n = 45$) получала внутримышечные инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года), 2-я ($n = 45$) — инъекции плацебо, при этом использовался изотонический раствор натрия хлорида по той же схеме. В качестве сопутствующей терапии назначали ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Длительность терапии составила 2 года.

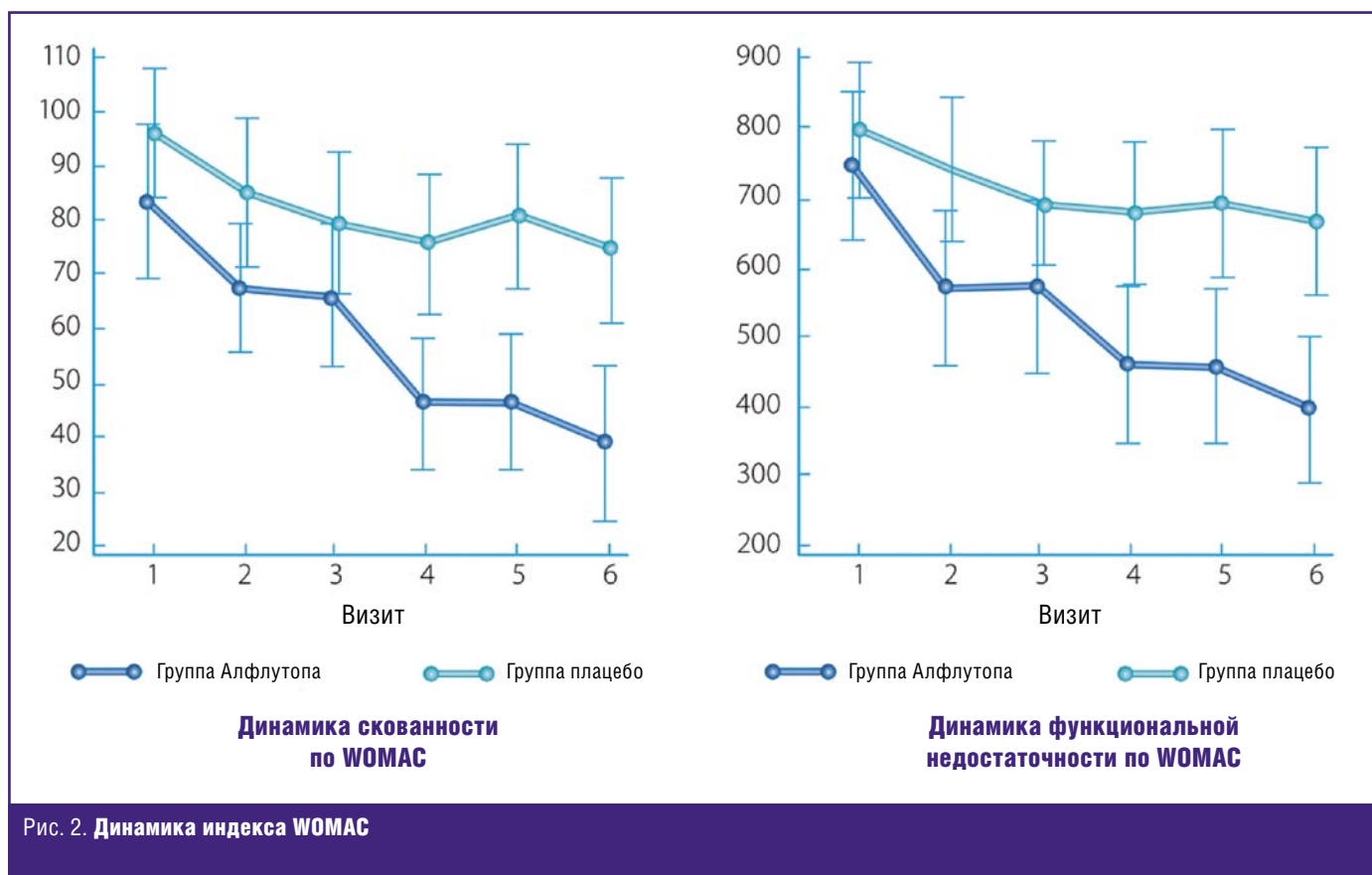
К концу исследования на фоне приема Алфлутопа отмечено достоверно большее снижение боли по WOMAC, чем в группе плацебо. Выявлены достоверные различия между двумя группами по интенсивности боли по WOMAC, которые оказались также достоверными (рис. 1). Достоверное снижение скованности наблюдалось к третьему визиту в основной группе и отсутствовало в группе плацебо, что в равной степени относилось и к шкале «Функциональная недостаточность» WOMAC. По суммарному индексу WOMAC к концу исследования в группе Алфлутопа достоверное снижение наблюдалось уже со второго визита, в группе плацебо — только к четвертому визиту (рис. 2). Достоверные раз-

личия между двумя группами были и по таким показателям, как качество жизни по опроснику EQ-5D и шкале «общая оценка здоровья».

В группе, получавшей Алфлутоп, ответили на терапию 73% пациентов, а в группе плацебо — 40% (рис. 3). Если на фоне лечения Алфлутопом суточную дозу НПВП уменьшили 79% пациентов и полностью отменили их прием 21%, то в группе плацебо снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% пациентов. Представленные данные свидетельствуют о достоверном симптом-модифицирующем эффекте Алфлутопа.

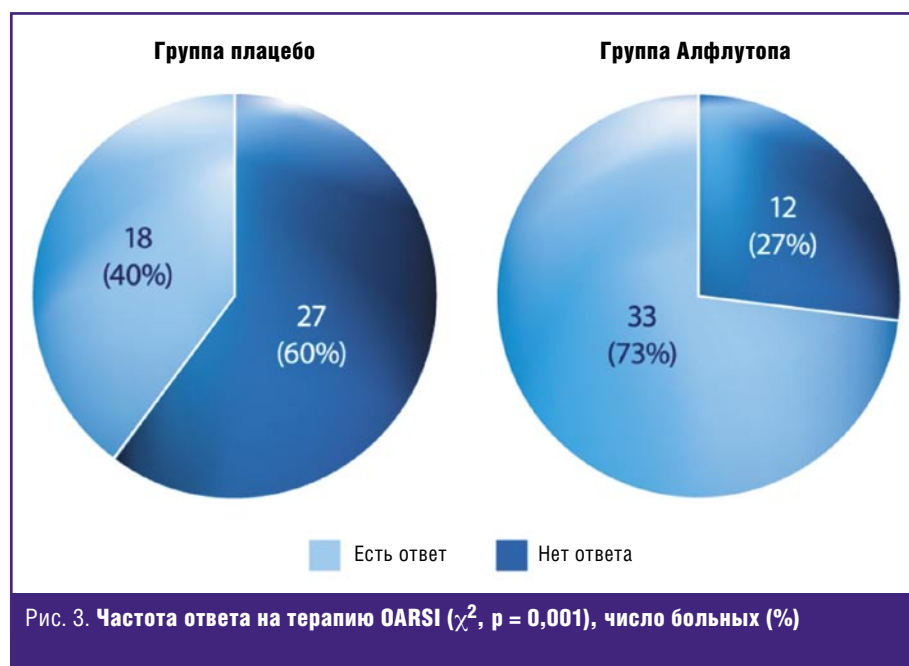
Вторая часть исследования была посвящена структурно-модифицирующему действию препарата Алфлутоп. С этой целью до начала и после завершения исследования выполняли рентгенографию и магнитно-резонансную томографию коленных суставов, определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-II и СОМР) в динамике [16]. Через 2 года наблюдения оказалось, что отрицательная динамика достоверно реже выявлялась в группе больных, получавших Алфлутоп, по сравнению с группой плацебо (6,1% и 38,4% пациентов соответственно). Кроме того, увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% больных в группе плацебо и только у 27% пациентов на фоне лечения Алфлутопом (медиальные и латеральные остеофиты бедренной и большеберцовой кости). Нарастание субхондрального склероза наблюдалось только в группе плацебо. Отрицательная рентгенологическая динамика существенно чаще наблюдалась при 3-й стадии ОА, что подчеркивает важность ранней активной терапии. Результаты терапии Алфлутопом соответствовали динамике уровня маркера деградации хряща СТХ-II. Через 3 месяца содержание этого маркера имело тенденцию к снижению и продолжалось до конца исследования, свидетельствуя об уменьшении деградации суставного хряща. В группе плацебо уровень СТХ-II стойко сохранялся на прежнем уровне. Эти данные свидетельствуют об отчетливом структурно-модифицирующем действии Алфлутопа [16].

Интересным представляется исследование М. С. Светловой [17], в котором оценивалась эффективность Алфлутопа при ОА коленного сустава. В исследовании участвовали 204 пациента с достоверным диагнозом «гонартроз», соответствующим критериям



Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). Все пациенты были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли пациенты с ранним гонартрозом (РГА), которым с момента включения в исследование была начата терапия Алфлутопом. Препарат вводился в суммарной дозе 30 мл на курс лечения. Использовалась комбинированная схема введения Алфлутопа: внутрисуставно по 2 мл на 1 введение с интервалом 2–3 сут, по 5 инъекций в сустав, пораженный гонартрозом, в сочетании с внутримышечным введением по 1 мл (20 инъекций). Курсы Алфлутопа повторяли с интервалом 6 месяцев в течение 5 лет. При усилении болей в коленном суставе назначался диклофенак в суточной дозе 100 мг. Контрольную группу составили пациенты с РГА, которые с момента включения в исследование принимали диклофенак 100 мг/сут в сочетании с различными видами физиолечения (магнито- и лазеротерапия). При достижении положительного эффекта лечения диклофенак принимался лишь при усилении болей в суставах.

Уже через 6 месяцев после первого курса терапии Алфлутопом была отмечена значительная положительная



динамика всех клинических показателей. Так, выраженность боли по ВАШ в покое и при ходьбе достоверно снизилась по сравнению с исходными значениями, как и функциональный индекс Лекена и суммарный показатель WOMAC. Положительная динамика всех клинических показателей на фоне лечения препаратом Алфлутоп сохранялась в течение всего срока

наблюдения. Достоверность различий выраженности боли по ВАШ, функциональному индексу Лекена и индексу WOMAC по сравнению с их исходными значениями сохранялись через 1, 2, 3 года. Через 5 лет лечения Алфлутопом положительный эффект терапии по-прежнему сохранялся, достоверными по сравнению с исходными были различия показателя боли по WOMAC

и суммарного индекса WOMAC. На фоне лечения Алфлутопом значительно снизилась потребность пациентов в НПВП, которая достоверно отличалась от исходной на всех сроках наблюдения за больными. После 6 месяцев лечения 21% пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВП. В целом положительные результаты терапии на фоне лечения Алфлутопом через 6 месяцев наблюдения отмечены у 96% пациентов и колебались до 90% пациентов в первые 3 года. В последующие 2 года эффективность снизилась и определялась у 89,1% и у 75,7% пациентов.

В контрольной группе также наблюдалась положительная динамика клинических показателей через 6 месяцев, 1, 2 и 3 года наблюдения. Однако уже через 2 года наблюдения достоверность различий с исходным значением сохранялась лишь для показателя выраженности боли по ВАШ, а через 3 года значения всех клинических показателей приблизились к исходным. Через 5 лет лечения в контрольной группе была отмечена отрицательная динамика выраженности боли по ВАШ, индексу Лекена и всех составляющих индекса WOMAC. Уже через 3 года терапии пациенты контрольной группы принимали НПВП в тех же дозах, что и на момент включения в исследование, а через 5 лет суточные дозы НПВП превышали исходные.

Таким образом, терапия повторными курсами Алфлутопа на протяжении 5 лет, назначенная на ранних стадиях ОА, оказала положительное влияние на основные симптомы артроза коленных суставов: боль, скованность, функциональные нарушения и качество жизни. Положительный эффект терапии сохранялся на всех сроках наблюдения.

Алфлутоп обладает хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Нежелательные реакции встречаются в 3–5% случаев и быстро купируются самостоятельно при отмене препарата. Чаще всего встречался дерматит в месте введения препарата и небольшое усиление болей в суставах. Препарат не вызывает желудочно-кишечных нарушений. Он применяется при первичном и вторичном ОА, включая пациентов с синовитом. Показанием к его применению являются также дегенеративные заболевания позвоночника — остеохондроз, спондилез. При полиостеоартрозе и дегенеративных заболеваниях позво-

ночника Алфлутоп вводят внутримышечно по 1 мл на протяжении 20 дней. При ОА крупных суставов препарат применяется внутрисуставно по 2 мл 2 раза в неделю, при этом курс лечения состоит из 5–6 введений. Возможно сочетанное введение Алфлутопа как внутримышечно, так и внутрисуставно.

Таким образом, Алфлутоп является препаратом для базисной терапии ОА, имеет комплексный состав, сходный с матриксом гиалинового хряща. Он обладает уникальным механизмом действия, направленным на синтез гиалуроновой кислоты и торможение активности гиалуронидазы. Препарат обладает отчетливым противовоспалительным и анальгетическим действием, нормализует функцию пораженных суставов, улучшает качество жизни пациентов, а также обладает потенциальным структурномодифицирующим действием. При его назначении удастся полностью отменить НПВП или существенно уменьшить его суточную потребность [15]. Лечение данным препаратом безопасно, хорошо переносится пациентами и может применяться в комплексной терапии ОА. У него отсутствует взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Преимущество Алфлутопа — его инъекционная форма, при этом возможно вводить этот препарат внутримышечно, внутрисуставно или комбинировать эти пути введения. ■

Литература

1. Atukorala I., Kwoh C. K., Guermazi A. et al. Synovitis in Knee Osteoarthritis: A Precursor of Disease? // *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (2): 390–395.
2. Бадюкин В. В. Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза // *Современная ревматология*. 2016; 1: 67–71.
3. Алексеева Л. И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА // *Consilium medicus*. 2009; 11 (9): 100–104.
4. MacGregor E. A., Bowness J. M. Interaction of Proteoglycans and Chondroitin Sulfates with Calcium or Phosphate Ions // *Canadian Journal of Biochemistry*. 1971, Vol. 49, № 4: p. 417–425.
5. Leite, Alvaro J.; Sher, Praveen; Mano, Joao F. Chitosan/chondroitin sulfate multilayers as supports for calcium phosphate biomineralization // *Mater. Lett*. 2014, vol. 121, p. 62–65.
6. Urist M. R., Speer D. P., Ibsen K. J., Strates B. S. Calcium binding by chondroitin sulfate // *Calcified*

Tissue Research December. 1968, vol. 2, Issue 1, p. 253–261.

7. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse, Pyatigorskaya Natalya Valerievna, Pavlov Alexey // *Academy of Romanian Scientists, Annals Series on Biological Sciences*. 2015, Vol. 4, № 2, p. 7–18.
8. Olariu L., Dumitriu B., Buse E. et al. «In vitro» chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // *Romanian Biotechnological Letters*. 2016, Vol. 22, № 6.
9. Henrotin Y., Kurz B., Aigner T. Oxidative stress in cartilage degradation Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005; 13 (8): 643–654.
10. Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J. A., Castaneda S., Jimenez S. A. Primary osteoarthritis no longer primary: tree subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics // *Osteoarthritis*. 2009, 39 (2): 71–80.
11. Chapple I. L. C. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases // *J. Clin. Parodontol*. 1997; 24: 287–296.
12. Fermor B., Christensen S. E., Youn I. et al. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage // *European Cells and Materials*. 2007; 13: 56–65.
13. McAlindon E., Jacques P., Zhang Y. et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? // *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 648–656.
14. Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Чичасова Н. В. и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза // *Научно-практическая ревматология*. 2001; 2: 51–53.
15. Алексеева Л. И., Шарапова Е. П., Таскина Е. А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурномодифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата // *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (5): 532–538.
16. Алексеева Л. И., Шарапова Е. П., Таскина Е. А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурномодифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурномодифицирующего действия препарата // *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (2): 174–77.
17. Светлова М. С. Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение) // *РМЖ*. 2014; 7: 504.

Положительный опыт применения препарата метотрексат у подростка с псориатическим артритом

С. Н. Чебышева¹, кандидат медицинских наук
Е. С. Жолобова, доктор медицинских наук, профессор
Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор
А. В. Мелешкина, кандидат медицинских наук
М. Н. Николаева
К. В. Алексанян

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлен опыт ведения пациента с псориатическим артритом, артритом дистальных межфаланговых суставов, псориатическими изменениями кожи и ногтей, с высокой лабораторной и иммунологической активностью, получающего в качестве базисной терапии метотрексат в парентеральной форме.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, ювенильный идиопатический артрит, дети, метотрексат.

Abstract. The experience in management of patients with psoriatic arthritis, arthritis of the distal interphalangeal joints psoriatic changes of the skin and nails, with high laboratory and immunological activity who received methotrexate in parenteral form as a basic therapy, was presented.

Keywords: psoriatic arthritis, psoriasis, juvenile idiopathic arthritis, children, methotrexate.

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов, которое развивается примерно у трети больных псориазом [1–3]. Впервые описание артрита, связанного с псориазом, было дано во Франции в 1818 г.

ПсА взрослых относится к группе серонегативных спондилоартритов. По классификации 1998 г. Дурбан ПсА у детей относится к ювенильному идиопатическому артриту. Ежегодно ПсА заболевают 4–8 детей из 100 000. Его частота в структуре ювенильных артритов составляет 4–9%, около 3 млн детей. Ювенильный ПсА в 2 раза чаще встречается у девочек. Отмечается два пика заболеваемости: ранний возраст (3–5 лет) и подростковый период (14–16 лет).

Этиология ПсА до сих пор не выяснена. Предполагается, что наиболее существенное значение в возникновении и течении псориаза и ПсА имеют генетические, иммунологические и средовые факторы

У большинства больных ПсА отсутствует хронологическая зависимость между

поражением кожи и суставов, хотя артрит чаще встречается у больных тяжелым псориазом. Примерно у 75% больных поражение кожи предшествует развитию артрита, у 10–15% — они возникают одновременно, однако в 10–15% случаев артрит развивается раньше псориаза.

У детей в 50% случаев артрит предшествует появлению псориаза. Однако даже при наличии у ребенка кожных проявлений не столь явно выражен, как у взрослых, поэтому нередко просматривается врачами.

ПсА может начинаться постепенно, исподволь (первые симптомы: повышенная утомляемость, миалгии, артралгии, энтезопатии, потеря массы тела). Приблизительно у трети детей в дебюте заболевания отмечается приступообразная резкая болезненность, отек и скованность в суставах, выраженная в утренние часы

У подавляющего большинства больных (80%) ПсА чаще проявляется артритом дистальных, проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей, коленных суставов, реже — пястно-плюсневых, а также плечевых суставов [1–3].

Наиболее распространено деление ПсА на пять клинических форм:

- 1) асимметричный олигоартрит;
- 2) артрит дистальных межфаланговых суставов;
- 3) симметричный ревматоидноподобный артрит;
- 4) мутилирующий артрит;
- 5) псориатический спондилит.

Классификация ПсА очень условна, формы его нестабильны и могут со временем переходить одна в другую.

В 70% случаев ПсА проявляется асимметричным моно-, олигоартритом (асимметричность — характерная черта этого заболевания). Данной патологии свойственно также вовлечение в дебюте болезни так называемых суставов-исключений (межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового — V пальца кисти). Особенностью ПсА является поражение всех суставов одного пальца кисти — аксиальный, или осевой, артрит. Нередко при этом наблюдается тендовагинит сухожилий сгибателей, что придает пораженному пальцу сосискообразный вид. Кожа над пораженными суставами, особенно пальцев кистей и стоп, нередко приобретает багровую или багрово-синюшную окраску. Интересно, что болезненность такого сустава, в том числе и пальпаторная, обычно небольшая [1–4].

¹ Контактная информация:
svetamma@gmail.com

Артрит дистальных межфаланговых суставов — это наиболее типичное проявление ПсА, поэтому оно и выделяется в отдельную форму. Но такой изолированный процесс встречается крайне редко. Намного чаще он сочетается с поражениями других суставов и ногтей. У 5% пациентов с ПсА наблюдается симметричное ревматоидоподобное поражение пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей. Иногда такая форма заболевания в дебюте создает значительные трудности в дифференциальном диагнозе с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита [1–4].

Мутилирующий (обезображивающий) артрит является своеобразной формой ПсА и проявляется тяжелым деструктивным артритом дистальных отделов конечностей, преимущественно пальцев кистей и стоп. В результате остеолиза пальцы укорачиваются, развивается их характерная деформация («телескопический палец») или деформация кисти («рука с лорнетом»). Возникает патологическая подвижность фаланг, приводящая к существенному нарушению функции конечности [1–4].

У 40% пациентов с ПсА наблюдается вовлечение в процесс позвоночника (псориатический спондилит), причем чаще сочетающееся с артритом периферических суставов. У 5% больных отмечается изолированное поражение осевого скелета. Изменения позвоночника при ПсА могут ничем не отличаться от изменений, свойственных болезни Бехтерева: начало — боли в поясничном отделе воспалительного характера, затем последовательное поражение грудного, шейного отделов, реберно-позвоночных суставов, формирование характерной «позы просящего». Эти больные часто являются носителями антигена гистосовместимости HLA-B27 [1–4].

Диагностика ПсА неспецифична: нет специальных лабораторных тестов, они лишь отражают наличие и выраженность воспалительного процесса [1, 3]. Рентгенологическая картина при ПсА характеризуется рядом особенностей: асимметричность рентгенологических симптомов, редкое развитие околосуставного остеопороза, наличие костной пролиферации.

Для постановки диагноза используются Ванкуверовские диагностические критерии ПсА (1989): 1) артрит и типичная псориатическая сыпь или 2) артрит и наличие хотя бы трех «малых» признаков:

а) изменения ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);

- б) псориаз у родственников 1-й или 2-й степени родства;
- с) псориазоподобная сыпь;
- д) дактилит.

Вероятный ПсА: артрит + хотя бы два из малых признаков.

Лечение ПсА комплексное и проводится совместно с дерматологами. В терапии различают симптом-модифицирующие препараты (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды); болезнь-модифицирующие препараты (базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин, лефлуномид и др.); используется терапия биологическими агентами и местная терапия.

В настоящее время метотрексат является базисным противоревматическим препаратом № 1 во всем мире для лечения ревматоидного артрита и ювенильного идиопатического артрита и соответственно ПсА. Он воздействует на два основных проявления данного заболевания — суставной и кожный синдромы. В разных странах мира проведено значительное число научных исследований по применению метотрексата, что дало возможность составить серьезную доказательную базу эффективности данного препарата [5, 6].

В детской ревматологической практике метотрексат используется в дозе 10–15 мг/м² в таблетированной или парентеральной формах. По результатам многочисленных исследований показано, что для достижения максимального эффекта целесообразно подкожное или внутримышечное введение препарата [7–9], что обеспечивает более быстрое начало действия препарата, воспроизводимую биодоступность, снижение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. В РФ зарегистрирован препарат метотрексат, который выпускается в предварительно заполненных шприцах с различной дозировкой, готовых к введению, даже детьми, самостоятельно подкожно. Необходимо отметить, что готовые к применению шприцы с метотрексатом безопасны, просты в использовании, не требуют специальных условий хранения, облегчают пациентам и их родителям проведение повседневных процедур [10]. Сейчас доступна новая форма препарата метотрексат — раствор для подкожного введения. Основное отличие новой формы: уменьшение объема вводимого препарата в 5 раз за счет увеличения концентрации действующего вещества, что позволяет сделать инъ-

екцию менее болезненной для ребенка [10].

Клинический случай

Больная В., 1999 г. р., наблюдается в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с ноября 2011 г. с диагнозом: «Псориатический артрит, артрит дистальных межфаланговых суставов. Псориатическое поражение ногтей. Серонегативный, активность 1-й степени, рентгенологическая стадия I, функциональный класс 2А».

Из раннего анамнеза известно, что девочка от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, первых срочных, самостоятельных родов. Вес при рождении 3350 г, длина тела 51 см, закричала сразу. С рождения на искусственном вскармливании. Прикормы с 4 месяцев. Из перенесенных заболеваний: на первом году жизни анемия, дистрофия, далее частые острые респираторные вирусные инфекции, острые бронхиты. Реакции Манту до 2010 г. — отрицательные. Семейный анамнез отягощен по артериальной гипертензии, хроническому гастриту. Аллергоанамнез без особенностей.

Из анамнеза заболевания: девочка больна с октября 2009 г., когда впервые появились изменения ногтей пластин в виде утолщения. В марте 2010 г. присоединились изменения околонугтевой зоны в виде шелушения с кровотокающими дефектами. Ребенок был консультирован в МОНИКИ, заподозрен псориаз и местно назначен Элоком — без эффекта. В июле 2010 г. после гиперинсоляции (отдых в Египте) присоединился суставной синдром в виде отека дистальных фаланг I пальцев обеих кистей, IV пальца правой кисти. В октябре 2010 г. консультирована в НИИР РАМН, по данным УЗИ выявлены периартриты дистальных фаланг IV пальца правой кисти, I пальцев кистей; онихоидрофия. Предположительный диагноз «псориатический артрит». При обследовании: СОЭ 16 мм/час, HLA B40+, HLA B27-. С декабря 2010 г. по январь 2011 г. находилась на госпитализации в НИИР РАМН. Сохранялась гуморальная активность (СОЭ 20 мм/час), иммунологической активности не было. По данным УЗИ кистей — тендовагинит разгибателей I пальца левой кисти; рентгенографии кистей и стоп — единичные кистовидные просветления, вальгусная деформация I пястно-фаланговых суставов кистей. По данным МРТ — кист, эрозий не выявлено. Поставлен диагноз



Рис. 1. Кисти до терапии



Рис. 2. Кисти на фоне терапии

«псориатическая артропатия, псориатическое поражение ногтей». В качестве базисной терапии назначен сульфасалазин 750 мг/сут. Пациентка препарат получала в течение 6 месяцев, а затем препарат был самостоятельно отменен из-за возникших болей в животе. С ноября 2011 г. ребенок наблюдается в УДКБ ПМГМУ им. И. М. Сеченова с диагнозом «псориатический артрит, артрит дистальных межфаланговых суставов с псориатическим поражением ногтей».

При поступлении: вальгусная деформация I пястно-фаланговых суставов (рис. 1). Экссудативно-пролиферативные изменения больше пролиферативного характера в проксимальных и дистальных межфаланговых суставах с деформирующим артритом I пальцев обеих кистей и IV пальца правой кисти с выраженным ограничением подвижности в суставах и умеренной болезненностью при движении. В остальных суставах движения в полном объеме, безболезненные. Проба Отто +5,0 см, проба Шобера +5,0 см, проба Томайера 0 см. Энтезопатий нет. Активные суставы — 4. Суставы с ограничением подвижности — 4. Ониходистрофия I, III пальцев левой кисти и I, IV пальцев правой кисти. Псориатические изменения основания ногтевой пластины I пальца правой кисти.

При обследовании: отмечалась высокая гуморальная и иммунологическая активность (СОЭ 28–19 мм/ч, IgG 2340–1840 мг/дл (N 600–2000 мг/дл)), положительный антинуклеарный фактор (АНФ), в связи с чем для исключения увеита девочка была консультирована окулистом в НИИ им. Гельмгольца. Увеит исключен. В последующем АНФ отрицательный.

В связи с наличием гуморальной и иммунологической активности, а также активности суставного и кожного син-

дромов девочке назначена базисная терапия препаратом метотрексат 15 мг/нед в/м из расчета 11,2 мг/м² 1 раз в неделю совместно с препаратом фолиевой кислоты ежедневно, кроме дня введения метотрексата. Переносимость терапии хорошая. На фоне терапии метотрексатом у девочки отмечается стабилизация со стороны основного заболевания — признаков активности суставного синдрома не отмечено (СОЭ 5–7–8 мм/ч), иммунологической активности нет, отмечаются редкие кожные высыпания на разгибательных поверхностях предплечья, в области локтевых суставов.

В настоящий момент суставной синдром (рис. 2) представлен пролиферативными изменениями в межфаланговых суставах I, IV пальцев правой кисти и I, III пальцев левой кисти; вальгусной деформацией I пястно-фаланговых суставов обеих рук, проба Отто +5,0 см, проба Шобера +5,0 см. Проба Томайера 0 см. Энтезопатий нет. Активные суставы — 0. Суставы с ограничением подвижности — 4.

Учитывая стойкую ремиссию суставного синдрома в течение трех лет, рекомендовано снижение дозы базисного препарата метотрексат до 12,5 мг/нед (с 05.10.2015 г.) под контролем показателей общего и биохимического анализов крови.

Заключение

Таким образом, применение препарата метотрексат у больной В. с псориатическим артритом оказало выраженный терапевтический эффект, который проявился достижением стойкой клинко-лабораторной ремиссии со стороны суставного синдрома и снижением проявлений кожного псориаза, улучшением функциональной активности и повышением качества жизни пациентки. ■

Литература

1. Бунчук Н. В., Бадокин В. В., Коротаева Т. В. Псориатический артрит. В кн.: Ревматология национальное руководство. Под ред. Насонова Е. Л., Насоновой В. А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 355–366.
2. Чебышева С. Н. Псориатический артрит. Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 285–299.
3. Чебышева С. Н., Жолобова Е. С., Генпе Н. А., Мележикова А. В. Диагностика, клиника и терапия псориатического артрита у детей // Доктор Ру. 2012; 9 (77); с. 28–33.
4. Veale D., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2005, 64 (Suppl. II), p. 26–29.
5. Cassidy J. T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis // J Pediatr. 1998; 133: p. 179–180.
6. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // Rheumatism. 2002; 49 (1): p. 20–24.
7. Tukova J., Chladek J., Nemcova D. et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis // ClinExpRheumatol. 2009; 27 (6): p. 1047–1053.
8. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D. A. et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate // J Rheumatol. 2004; 31 (1): p. 179–182.
9. Klein A., Kaul I., Foeldvari I., Ganser G., Urban A., Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry // ArthritisCareRes (Hoboken). 2012; 64 (9): p. 1349–1356.
10. Коротаева Т. В., Баткаев Э. А., Чамурлиева М. Н., Логинова Е. Ю. Псориатический артрит. Учебное пособие. М., 2016. С. 43.

Умная борьба с сахарным диабетом: на Всероссийском эндокринологическом конгрессе представили новый препарат для применения 1 раз в неделю

Компания «Лилли» представила российскому медицинскому сообществу новый сахароснижающий препарат Трулисити™ (дулаглутид). Его презентация состоялась на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе, прошедшем в начале марта в Москве.

Дулаглутид — первый препарат класса агПП-1 для применения 1 раз в неделю у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, появившийся в России. Помимо высокой эффективности в контроле уровня содержания сахара в крови¹, препарат отличается инновационным средством введения — удобной и простой в применении шприц-ручкой.

В симпозиуме, посвященном запуску Трулисити™ в России, принял участие профессор Итамар Рац, признанный эксперт миро-

вого уровня в области диагностики и лечения СД, глава израильского Национального комитета по диабету. Он поделился опытом практического использования препарата в мире с российскими коллегами: «Предлагая людям своевременное и отвечающее их запросам лечение, современная фармакология меняет парадигму терапии СД 2-го типа к лучшему — помощь пациентам становится более адресной, учитывающей их конкретные особенности. В этом направлении нам всем и необходимо двигаться дальше».

Выход Трулисити™ (дулаглутид) на российский рынок — еще один важный шаг компании «Лилли», направленный на улучшение качества жизни пациентов с СД 2-го типа. Препарат уже доказал свою эффективность во многих странах мира. И с марта 2017 г. препарат появился в российских аптеках. ■



¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Трулисити™.

Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования
Кафедра клинической аллергологии
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
Венский медицинский университет

XVIII Научно-практическая конференция Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии

25 апреля 2017 года

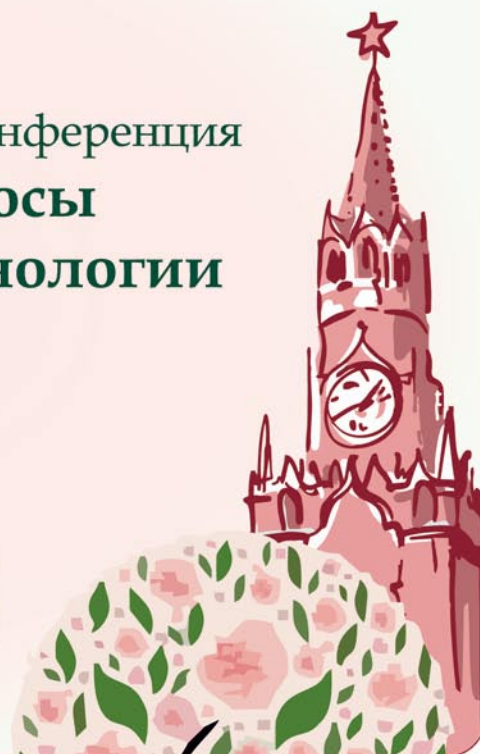
Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

МЕДЗНАНИЯ⁺
+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

Реклама 16+



MedQ+



Эффективность применения комбинированного препарата масляной кислоты у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Н. М. Козлова¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. И. Меринова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО ИГМУ МЗ РФ, Иркутск

Резюме. Представлены результаты проспективного сравнительного клинического исследования для оценки эффективности и безопасности применения комбинированного препарата масляной кислоты у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Показана значимая эффективность комплексной терапии, включающей препарат масляной кислоты и стандартную терапию, по сравнению с только стандартной терапией.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, висцеральная гиперчувствительность, микрофлора кишечника, абдоминальная боль, диарея.

Abstract. The article presents the results of the prospective comparative clinical study aimed to evaluate the efficacy and safety of combined butyric acid preparation in patients with irritable bowel syndrome. The study demonstrated significantly higher efficiency of the complex therapy, including combined preparation of butyric acid and standard therapy, compared to standard therapy only.

Keywords: irritable bowel syndrome, visceral hypersensitivity, intestinal microflora, abdominal pain, diarrhea.

Среди функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в последние годы наибольший интерес исследователей вызывает синдром раздраженного кишечника (СРК). Распространенность СРК в различных географических регионах значительно варьирует от 10% до 25%, составляя в среднем около 11% [1].

Пациенты с СРК составляют значимую долю на приеме у врача общей практики и гастроэнтеролога (от 30% до 50%) [1]. В основном обращаются к врачам тяжелые и средней степени тяжести пациенты с СРК, которые проходят многочисленные обследования для исключения органической патологии, характеризуются отчетливым снижением качества жизни и психоэмоциональными расстройствами.

Согласно критериям Римского консенсуса III пересмотра (2006 г.) синдром раздраженного кишечника определяется как функциональное кишечное расстройство, при котором дискомфорт или боль в животе уменьшаются после дефекации, связаны с изменением частоты и консистенции стула, возникают не менее 3 дней в месяц на протяжении 3 месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [2].

На Американской гастроэнтерологической неделе, проходившей в Сан-Диего с 22 по 24 мая 2016 г., были озвучены новые критерии функциональных нарушений (Римские критерии IV) [3, 4]. Из диагностических критериев СРК удалено такое понятие, как «дискомфорт». В новых критериях фраза «улучшение после дефекации» изменена на «абдоминальная боль, связанная с дефекацией». Кроме того, в определении СРК изменена частота абдоминальной боли — для постановки диагноза СРК пациент должен испытывать абдоминальную боль по меньшей мере 1 день в неделю в течение 3 последних месяцев [3, 4].

Истинная природа СРК остается до конца неясной. Целый ряд факторов самостоятельно или в сочетании друг с другом приводят к развитию СРК. Наибольшее число исследователей сходится во мнении о важной роли психоэмоционального стресса в развитии СРК. В Римских критериях IV предложен новый термин «нарушения cerebroинтестинального взаимодействия» [3, 4].

В патогенезе СРК одним из ключевых звеньев является формирование висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ). В развитии ВГЧ и восприятия боли участвуют многочисленные молекулярные медиаторы и рецепторы [5]. Недавно были описаны новые рецепторы, участвующие в форми-

ровании реакций ВГЧ — N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA) в головном мозге, спинном мозге и энтеральной нервной системе. Показано значительное усиление активности NMDA слизистых оболочек кишечника у пациентов с СРК по сравнению с контролем, а также статистически значимая корреляция с выраженностью абдоминальной боли [6].

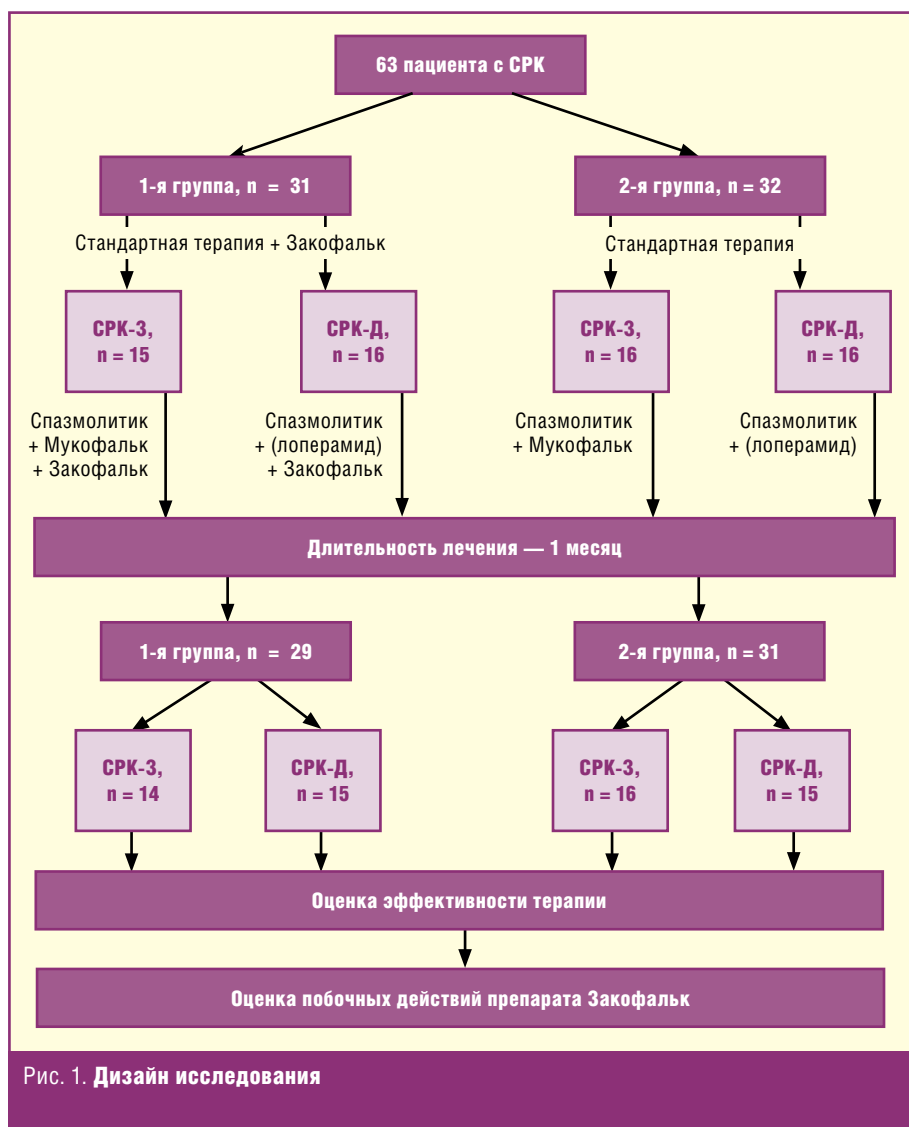
Результаты последних экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о роли слабовыраженного воспаления в патогенезе СРК.

Показано снижение плотности и активности энтерозндокринных клеток, выделяющих различные сигнальные вещества, такие как серотонин, мелатонин, а также цитокины, что может приводить к нарушению моторики кишечника и формированию повышенной висцеральной чувствительности [7].

Кроме того, у пациентов с СРК отмечается сдвиг в сторону повышения продукции провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкинов — ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1β и снижение уровня противовоспалительного цитокина — ИЛ-10 в системном кровотоке [8].

В последнее время авторы придают значение окислительному стрессу в развитии СРК. При СРК показано снижение концентрации ферментов-антиоксидантов, в том

¹ Контактная информация:
natkova@yandex.ru



числе ферментов системы глутатиона, и, напротив, повышение показателей перекисного окисления липидов [9].

Микробиоценоз кишечника играет важную роль в развитии СРК. Показана взаимосвязь микрофлоры, иммунной системы и ноцицептивной системы кишечника [10]. В связи с нарушением процессов кишечной ферментации дисбиоз кишечника рассматривается как потенциальный этиологический механизм при СРК [11].

Медикаментозная терапия СРК складывается из назначения препаратов, применяемых для купирования: болевого абдоминального синдрома, метеоризма, синдрома диареи и запора, и назначается с учетом преобладания тех или иных синдромов. Патогенетически оправданным, необходимым условием купирования боли является назначение спазмолитических лекарственных средств [12]. В то же время удовлетворенность пациентов с СРК лечением недостаточна.

В последние годы появились принципиально новые группы лекарственных средств, активно воздействующие на ключевые звенья патогенеза СРК. В частности, экспериментально и клинически был показан эффект масляной кислоты.

В настоящее время применение масляной кислоты в качестве лекарственного средства для снижения висцеральной чувствительности запатентовано в Евросоюзе. В России зарегистрирован препарат Закофальк, содержащий 250 мг бутирата с таргетной доставкой в толстую кишку путем использования специальной технологии замедленного высвобождения (мультиматриксная основа), а также 250 мг инулина — водорастворимого пищевого волокна, подвергающегося бактериальному гидролизу толстокишечной микрофлорой с высвобождением дополнительного количества бутирата [13].

Масляная кислота в норме образуется в толстой кишке в результате рас-

щепления нормальной микрофлорой кишки неперевариваемых углеводов, поступающих вместе с пищей. Основная функция масляной кислоты — снабжение энергией клеток слизистой оболочки толстой кишки и поддержание их в здоровом функциональном состоянии. Масляная, уксусная и пропионовая кислоты составляют приблизительно 83% от короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в толстой кишке [14]. Концентрация этих кислот в просвете кишечника колеблется от 60 ммоль/кг до 150 ммоль/кг [15]. Предпочтительным источником бутирата является хорошо сбалансированная диета, богатая пробиотиками, пребиотиками и клетчаткой. В производстве бутирата участвуют следующие виды бактерий: *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Butyrivibrio* spp., *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multiacida*, *Roseburia intestinalis*, и *Faecalibacterium prausnitzii*, а также непатогенные виды клостридий [16].

Нами проведено проспективное интервенционное исследование с целью оценки клинической эффективности препарата Закофальк в составе комплексной терапии различных вариантов СРК.

Задачами исследования были оценка эффективности препарата Закофальк по влиянию на основные синдромы (болевого, синдром диареи/запора, синдром метеоризма), а также переносимости и безопасности препарата.

Материалы и методы исследования

Проспективное интервенционное исследование проведено в двух медицинских центрах г. Иркутска: поликлиническое отделение Клиник ГБОУ ВПО Иркутский Государственный медицинский университет Минздрава России и ООО Медицинский центр «Виктория». В исследование было включено 63 амбулаторных пациента с СРК.

Диагноз СРК ставили согласно Римским критериям III (2006 г.) при исключении органической патологии органов желудочно-кишечного тракта. Кроме того, критериями исключения являлись тяжелая соматическая патология (сердечно-сосудистая патология, дыхательная недостаточность и др.); онкологическая патология любой локализации.

Все пациенты с СРК были разделены на две основные группы в зависимости от проводимой терапии: 1-я группа — 31 пациент с различными вариантами СРК на фоне стандартной терапии

в комбинации с приемом препарата Закофальк и 2-я группа — 32 пациента с различными вариантами СРК на фоне стандартной терапии (рис. 1). Стандартная терапия включала: при СРК с преобладанием запора — миотропные спазмолитики в терапевтических дозах, препарат Мукофальк 2–6 пакетиков в сутки (в зависимости от тяжести запора); при СРК с преобладанием диареи — миотропные спазмолитики и лоперамид в терапевтических дозах. По данным Кохрановского обзора наиболее эффективными спазмолитическими препаратами для купирования боли являются пинаверия бромид и тримебутин [17].

Из спазмолитических препаратов пациенты получали пинаверия бромид 200 мг в сутки или тримебутин 600 мг в сутки. Пациенты с СРК в первой группе в дополнение к стандартной терапии получали препарат Закофальк по 1 таблетке 3 раза в сутки. Длительность курса терапии составила 1 месяц. Больные дважды посещали врача — до начала лечения и после его окончания. До начала лечения и в конце лечения оценивали выраженность клинических проявлений (выраженность болевого синдрома в брюшной полости и метеоризма оценивали по шкале ВАШ, консистенцию стула по Бристольской шкале кала). Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 8 for Windows. Достоверность различий определяли по критерию Манна–Уитни. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 .

Результаты исследования

Из исследования выбыли 3 пациента: 2 из 1-й группы (прекратили прием препаратов) и 1 пациент из 2-й (не явился на второй визит). Таким образом, оценка эффективности препарата Закофальк в составе комплексной терапии проведена у 29 пациентов с СРК 1-й группы (из них у 14 диагностирован вариант СРК с запором, у 15 — СРК с диареей) в сравнительном аспекте с 31 пациентом 2-й группы на фоне стандартной терапии (из них у 16 — вариант СРК с запором, у 15 — СРК с диареей) (рис. 1).

После проведенного лечения в обеих группах пациентов с СРК с диареей отмечено уменьшение болевого синдрома, урежение стула, уменьшение метеоризма и чувства неполного опорожнения. В 1-й группе болевой синдром был полностью купирован у 12 пациентов (80%), в то время как во второй группе полное исчезновение болевого синдрома отме-



Рис. 2. Динамика полного купирования синдрома абдоминальной боли у пациентов с СРК с преобладанием диареи

тили 6 пациентов (40%) ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности комбинации спазмолитиков и препарата Закофальк в купировании болевого синдрома у пациентов с СРК с преобладанием диареи, $p < 0,05$ (рис. 2).

В результате лечения у пациентов с СРК, вариант с преобладанием запоров, как в 1-й, так и во 2-й группах отмечено уменьшение интенсивности болевого синдрома, нормализация консистенции и частоты стула. В 1-й группе болевой синдром был полностью купирован у 12 пациентов (86%), во 2-й лишь 5 пациентов (31%) отметили отсутствие абдоминальных болей после проведенного лечения, $p < 0,05$ (рис. 3).

У 2 пациентов в 1-й группе болевой синдром в животе сохранялся, но был слабой степени интенсивности и возникал 1 раз в 5–6 дней.

После проведенного лечения в 1-й группе с преобладанием диареи у всех пациентов частота стула нормализовалась: стул был в среднем 1 раз в сутки (у 10 пациентов 1 раз в сутки, у 5 — 2 раза), причем преобладал 3–4 тип стула по Бристольской шкале кала; во 2-й же группе пациенты отмечали частоту стула 3 раза (у 12 пациентов стул был 3 раза в сутки, у 3 — 4 раза) ($p < 0,05$), сохранялся 5-й тип по шкале.

У большинства пациентов с СРК с запором в обеих группах частота стула нормализовалась (в то время как различия не были статистически достоверны, $p > 0,05$), стул после проведенного лечения соответствовал 3–4 типу по Бристольской шкале кала.

На первом приеме вздутие живота отмечено у 10 пациентов (67%) с СРК 1-й группы с преобладанием диареи,

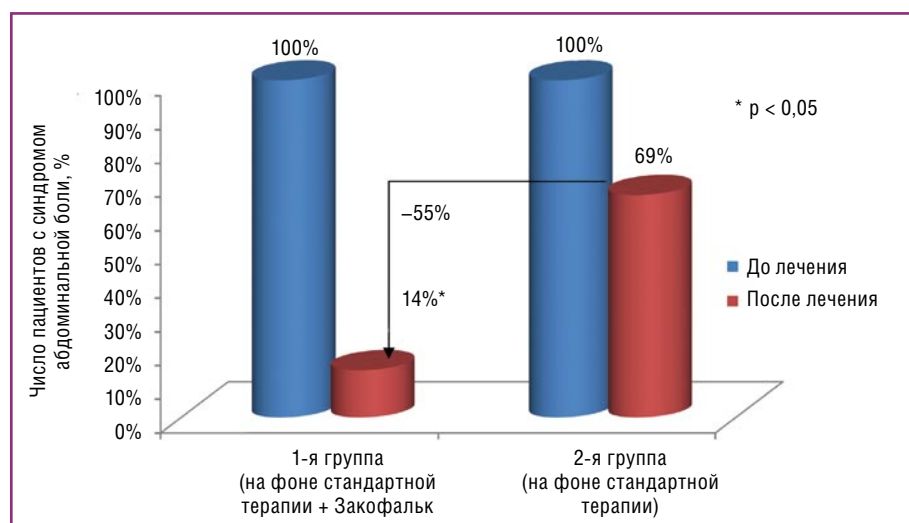


Рис. 2. Динамика полного купирования синдрома абдоминальной боли у пациентов с СРК с преобладанием запоров

из них после лечения метеоризм прошел у 8 (80%). Во 2-й группе симптом вздутия живота отмечали 9 (60%) пациентов с СРК с преобладанием диареи, из них метеоризм купирован у 7 (78%), что статистически незначимо.

После лечения вздутие живота прошло у пациентов с СРК с запором: в 1-й группе — у 8 из 14 пациентов (57%), во 2-й группе — у 8 из 16 (50%) ($p > 0,05$). В обеих группах у пациентов с СРК с запором чувство неполного опорожнения прошло после лечения: в 1-й группе — у 11 пациентов (79%), во 2-й группе — у 12 (75%) ($p > 0,05$).

Побочных действий препарата Закофальк не было отмечено ни у одного пациента.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что препарат Закофальк является эффективным препаратом в комплексной терапии пациентов с СРК: эффективно купирует болевой синдром при различных вариантах СРК; при СРК с диареей нормализует стул (уменьшает частоту и нормализует консистенцию); побочные действия при применении препарата Закофальк отсутствовали.

Обсуждение результатов исследования

Эффективное купирование абдоминального болевого синдрома при применении в комплексной терапии препарата Закофальк у пациентов с СРК, очевидно, связано со снижением ВГЧ под влиянием масляной кислоты и ее противовоспалительными свойствами. Основными механизмами снижения ВГЧ на фоне терапии масляной кислотой являются увеличение высвобождения 5-гидрокситриптамина, инактивация масляной кислотой активности TRPV1-рецепторов в слизистой оболочке толстой кишки, а также ингибирование гистондеацетилазы (HDAc) [17–19].

Исследование S. A. Vanhouten и соавт. с участием здоровых добровольцев продемонстрировало дозозависимый эффект влияния бутирата на ВГЧ [20].

Снижение ВГЧ непосредственно связано с противовоспалительными свойствами бутирата. Так, было показано, что масляная кислота оказывает прямое противовоспалительное действие как *in vitro*, так и *in vivo*, местно ингибируя медиаторы воспаления в эпителии кишечника. Была зарегистрирована способность бутирата уменьшать концентрацию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8 и ФНО- α , а также оксида азота, интерферона-гамма,

ИЛ-2, ИЛ-12, в то же время повышается активность противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [21, 22].

В ряде исследований продемонстрировано антиоксидантное свойство масляной кислоты. Было показано, что локальное введение масляной кислоты в физиологических концентрациях здоровым добровольцам увеличивает уровень ключевого фермента, подавляющего оксидативный стресс, — восстановленного глутатиона [23].

В эксперименте на животных был уточнен механизм антиоксидантного действия масляной кислоты: снижение активности миелопероксидазы, восстановление концентрации антиоксиданта глутатиона в колоноцитах и усиление активности глутатион-S-трансферазы [24].

Снижая ВГЧ, бутират уменьшает внутрикишечное давление. Он усиливает перистальтику кишечника и усиливает сократимость циркулярного мышечного слоя [25].

Масляная кислота непосредственно влияет на желудочно-кишечную микрофлору. Присутствие бутират-синтезирующих видов бактерий в кишечнике подавляет рост кишечной палочки, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. и *Shigella* spp. [26]. Бутират является мощным индуктором человеческого кателицидина LL-37, одного из антимикробных белков, которые являются частью защиты хозяина [27].

Продемонстрированную эффективность применения препарата Закофальк при СРК с диареей можно объяснить антисекреторным действием масляной кислоты [14].

Применение препаратов масляной кислоты является обоснованным еще в связи с тем, что у пациентов с СРК, как показано в недавно проведенных исследованиях, относительное содержание бутират-продуцирующих бактерий значительно ниже по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, в частности, у пациентов с СРК с преобладанием диареи и СРК со смешанным вариантом, не получивших какого-либо лечения [28].

Описаны также другие многочисленные механизмы, обуславливающие как противовоспалительный эффект действия масляной кислоты, регенераторный (трофический) эффект на пролиферацию клеток кишечника, так и влияющие на ВГЧ, иммунную систему, усиливающие апоптоз [14, 24, 25, 29, 30].

Заключение

Таким образом, препарат Закофальк является патогенетически обоснованным средством лечения пациентов с СРК в связи

с воздействием на основные патофизиологические звенья, участвующие в развитии СРК. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения комплексного препарата масляной кислоты Закофальк у пациентов с СРК наряду со стандартной терапией для купирования болевого синдрома и нормализации стула при СРК с диареей. Продолжительность настоящего исследования относительно коротка (1 месяц), учитывая, что СРК — хроническое заболевание, в дальнейшем необходимы исследования, более продолжительные по времени, что является целью наших будущих исследований. В перспективе подтверждение эффективности и безопасности препарата Закофальк требует широкомасштабных многоцентровых исследований.

Выводы

1. Препарат Закофальк, применяемый в комбинации со стандартной терапией пациентов с СРК, эффективнее (в 3 раза) купирует болевой синдром при вариантах СРК как с преобладанием диареи, так и запоров в сравнении с только стандартной терапией.
2. При СРК с диареей препарат Закофальк, применяемый в комплексной терапии, нормализует стул (уменьшает частоту и нормализует консистенцию), по сравнению с контрольной группой пациентов, получающих стандартную терапию.
3. Препарат Закофальк хорошо переносится, побочные действия при применении препарата отсутствовали.
4. Рекомендуется включение препарата Закофальк как патогенетически обоснованного средства в комплексную схему лечения пациентов с СРК с целью купирования болевого синдрома (при всех вариантах СРК) и нормализации стула (при варианте СРК с преобладанием диареи). ■

Литература

1. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome // Clin Epidemiol. 2014; 6: 71–80.
2. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006; 130 (5): 1377–1390.
3. Drossman D. A. The functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV // Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1262–1279.
4. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV — Functional GI Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1257–1261.
5. Farzaei M. H., Bahramsoltani R., Abdollahi M., Rahimi R. The role of visceral

- hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments // *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 22 (4): 558–574.
6. Qi Q., Chen F., Zhang W., Wang P. et al. Colonic N-methyl-D-aspartate receptor contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome // *Gastroenterol Hepatol* 2016, Aug 30. Epub 2016 Aug 30.
 7. El-Salhy M., Hausken T., Gilja O. H. et al. The possible role of gastrointestinal endocrine cells in the pathophysiology of irritable bowel syndrome // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016, Dec 14: 1–10.
 8. Martin-Viñas J. J., Quigley E. M. Immune response in irritable bowel syndrome: A systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators // *Dig Dis.* 2016 Sep; 17 (9): 572–581.
 9. Mete R., Tulubas F., Oran M., Yilmaz A. The role of oxidants and reactive nitrogen species in irritable bowel syndrome: a potential etiological explanation // *Med Sci Monit.* 2013, Sep 13; 19: 762–766.
 10. Raskov H., Burchard J., Pommergaard H. C., Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis // *Gut Microbes.* 2016; Jul 29: 1–19.
 11. Ringel-Kulka T., Choi C. H., Temas D. et al. Altered colonic bacterial fermentation as a potential pathophysiological factor in irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2015 Sep; 110 (9): 1339–1346.
 12. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных синдромом раздраженного кишечника // *Российский ЖГТК.* 2014; 2: 92–101.
 13. Мавеев И. В., Кучерявый Ю. А., Черёмушкин С. В. Эволюция представлений о синдроме раздражённого кишечника. Метод. рекомендации для врачей. М., 2013, 80 с.
 14. Załęski A., Banaszkiewicz A., Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome // *Prz Gastroenterol.* 2013; 8 (6): 350–353.
 15. Topping D. L., Clifton P. M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides // *Physiol Rev.* 2001; 81: 31–64.
 16. Hold G. L., Schwirtz A., Aminov R. I. et al. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces // *Appl Environ Microbiol.* 2003; 69: 4320–4324.
 17. Ruepert T., Quarero A., de Wit N. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 8: CD 003460.
 18. Kannampalli P., Shaker R., Sengupta J. N. Colonic Butyrate- algesic or analgesic? // *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23 (11): 975–979.
 19. Felice C., Lewis A., Armuzzi A. et al. Review article: selective histone deacetylase isoforms as potential therapeutic targets in inflammatory bowel diseases // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41 (1): 26–38.
 20. Vanhoutvin S. A., Troost F. J., Kilkens T. O. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // *Neurogastroenterol. Motil.* 2009; 21 (9): 952–976.
 21. Hamer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 104–119.
 22. Säemann M. D., Böhmig G. A., Zlabinger G. J. Short-chain fatty acids: bacterial mediators of a balanced host-microbial relationship in the human gut // *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114 (8–9): 289–300.
 23. Hamer H. M., Jonkers D. M., Bast A. et al. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans // *Clin Nutr.* 2009; 28: 88–93.
 24. Toden S., Bird A. R., Topping D. L. et al. Dose-dependent reduction of dietary protein-induced colonocyte DNA damage by resistant starch in rats correlates more highly with caecal butyrate than with other short chain fatty acids // *Cancer Biol Ther.* 2007; 6: 253–258.
 25. Banasiewicz T., Kaczmarek E., Maik J. et al. Quality of life and the clinical symptoms at the patients with irritable bowel syndrome treated complementarily with protected sodium butyrate // *Gastroenterol Prakt.* 2011; 5: 45–53.
 26. Chen C. C., Walker W. A. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states // *Adv Pediatr.* 2005; 52: 77–113.
 27. Van der Does A. M., Bergman P., Agerberth B. et al. Induction of the human cathelicidin LL-37 as a novel treatment against bacterial infections // *Leukoc Biol.* 2012 Oct; 92 (4): 735–742.
 28. Pozuelo M., Panda S., Santiago A. et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome // *Sci Rep.* 2015 Aug 4; 5: 12693.
 29. Deiteren A., de Wit A., van der Linden L. et al. Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity: risk factors and pathophysiological mechanisms // *Acta Gastroenterol Belg.* 2016; 79 (1): 29–38.
 30. Canani R. B., Costanzo M. D., Leone L. et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases // *World J. Gastroenterol.* 2011, 17 (12): 1519–1528.

МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипополипидемическим действием



- ✓ уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псилиум)
- ✓ 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>
<http://www.endofalk.ru>

Реклама

Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания

Н. В. Зароченцева*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. М. Белая*, кандидат медицинских наук

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

М. Ю. Щербакова***, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Выжлова****, кандидат биологических наук

В. В. Малиновская****, доктор биологических наук, профессор

* ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

** ООО «Педиатрия», Москва

*** ФГАОУ ВО РУДН, Москва

**** ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ, Москва

Резюме. Рассмотрены пути распространения папилломавирусной инфекции (ПВИ) человека, этиология и эпидемиология заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, факторы риска и подходы к терапии ПВИ у женщин.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, интерферон альфа-2b, антиоксиданты.

Abstract. The ways of human papilloma viral infection (ПВИ) distribution were considered, as well as etiology and epidemiology of the diseases associated with human papilloma virus, risk factors and approaches to ПВИ therapy in women.

Keywords: human papilloma virus, papilloma viral infection, alpha-2b interferon, antioxidants.

Папилломавирусная инфекция человека (ПВИ) — это болезнь, которая относится к группе инфекционных заболеваний, передается половым путем и является одной из наиболее распространенных инфекций в мире. В большинстве случаев ПВИ проявляется возникновением у больного остроконечных кондилом, плоских и инвертированных кондилом с внутренним ростом, папиллярных разновидностей кондилом. Болезнь вызывается вирусами из семейства папилломавирусов, включающих 27 видов из 5 родов (*Alpha*papillomavirus, *Beta*papillomavirus, *Gamma*papillomavirus, *Mu*papillomavirus и *Nu*papillomavirus) [1] и более 600 типов (штаммов) [2].

ПВИ известна давно, со средних веков, но только в последние десятилетия были накоплены научные данные о строении и свойствах папилломавирусов (ПВ). Это мелкие безоболочечные 20-гранные ДНК-содержащие вирусы, характерная особенность которых заключается в способности вызывать пролиферацию эпителия кожи и/или слизистых оболочек. Вирусы папилломы человека (ВПЧ)

не размножаются в культуре клеток, поэтому сведения о биологии вирусов получены с помощью молекулярно-генетических технологий и эпидемиологических исследований. Диаметр вируса 55 нм, геном ВПЧ представлен длинной двуспиральной циркулярной ДНК с размером 8 тысяч пар оснований. В зависимости от времени экспрессии гены ВПЧ делятся на ранние и поздние, соответственно они кодируют ранние E1-E7 и поздние L1- и L2-протеины [3, 4].

В настоящее время известно уже более 200 типов (штаммов) ПВЧ [2]. Из них более 40 вызывают поражение половых органов и перианальной области мужчин и женщин и появление остроконечных кондилом. Одни из них безвредны, другие вызывают бородавки, некоторые вызывают рак.

Внедрение вируса в организм человека происходит при микроповреждении тканей. ВПЧ инфицирует стволовые клетки базального слоя эпителия. Вирус заражает самый нижний, глубокий, слой кожи или слизистой оболочки. Под его влиянием происходит усиленное размножение клеток этого слоя, что и приводит к образованию опухолевидных разрастаний кожи и слизистых. Сам вирус размножается в поверхностных слоях

кожи и слизистых — в чешуйчатых клетках [5].

В зараженной клетке вирус существует в двух формах: эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интросомальной форме, при которой вирус встраивается в геном клетки и которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса [1, 2], так как наряду с доброкачественными опухолевидными разрастаниями ПВ признан причиной некоторых форм рака половых органов, наиболее часто рака шейки матки (РШМ). Так, в образцах тканей РШМ, полученных из 22 стран мира, ВПЧ обнаруживался в 99,7% случаев [5].

По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляется более 530 тыс. больных РШМ, что составляет 5% среди всех локализаций [7]. В РФ, по сравнению с другими развитыми странами, заболеваемость РШМ остается довольно высокой — 16,7 на 100 тыс. женского населения. В частности, распространенность РШМ в России увеличилась со 110,3 в 2004 г. до 119,7 в 2015 г. на 100 тыс. населения. В 2015 г. было выявлено 16439 новых случаев РШМ, из которых при профилактическом осмотре — всего у 32,7% больных. У 62,3% женщин установлена I–II стадия заболевания, у 26,2% — III,

¹ Контактная информация:
ninazar11@mail.ru

у 9,2% — IV стадия РШМ, что привело к высокому уровню летальности на первом году с момента выявления — 16,3%. Абсолютное число больных РШМ в стадии *in situ* в России увеличилось с 1951 в 2005 г. до 4418 в 2014 г. Ежегодно более 6000 женщин в России умирают от РШМ. В 2014 г. РШМ стал причиной смертности у 119 девушек в возрасте до 24 лет [6].

При этом ВПЧ 16-го и 18-го типов ассоциируются с 70% сквамозноклеточной карциномы и 80% случаев с аденокарциномой шейки матки. В 20% случаев РШМ определяется ВПЧ 31-го, 33-го, 35-го, 45-го, 52-го, 58-го типов [8–10].

По мере изучения ВПЧ гибридизационными методами выяснилось, что риск злокачественного перерождения связан с несколькими типами ВПЧ. Они были обозначены как вирусы высокого риска онкогенного заболевания. Дело в том, что при инфицировании клеток эпителия ВПЧ развиваются неоплазии (для них характерно изменение нормальной структуры клеток), имеющие как доброкачественный, так и злокачественный характер. По мнению В.А. Молочкова и соавт. [11], инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является не достаточным для развития рака. Для формирования неоплазии, по их мнению, необходимы следующие факторы: во-первых, активная экспрессия генов E6 и E7, причем высокоонкогенных 16-го и 18-го типов ВПЧ; во-вторых, индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16-ОН; в-третьих, индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения.

Некоторые из ВПЧ не только напрямую воздействуют на клеточный цикл, но и притормаживают воздействие блокирующих белков, и, как следствие, может происходить процесс озлокачествления. Это типы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68. Перечень типов ВПЧ высокого онкогенного риска в настоящее время расширяется за счет уточнения строения ДНК и появления новых типов промежуточного риска [4, 12]. Типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 могут быть причиной развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий, вульварных интраэпителиальных неоплазий, рака гортани. Рак шейки матки — один из немногих видов злокачественных новообразований с установленной этиологией заболевания. За открытие роли ВПЧ в разви-

тии рака шейки матки немецкий ученый Harald zur Hausen был удостоен в 2008 г. Нобелевской премии в области медицины и физиологии [3].

Отмечено, что 16-й тип наиболее часто встречается в ткани плоскоклеточного рака шейки матки, а 18-й тип — в ткани железистого рака — аденокарциномы.

Вирусами низкого онкогенного риска являются 5 типов ВПЧ — 6-й, 11-й, 42-й, 43-й, 44-й [4].

Основным путем заражения аногенитальными бородавками (остроконечными кондиломами) является половой. Возможно заражение ВПЧ новорожденных при родах, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у новорожденных. Возможно заражение бытовым путем, так как ВПЧ способен существовать некоторое время в общественных местах (туалеты, бани, бассейны, спортзалы) и проникать в организм человека через ссадины и царапины на коже; редко, но возможно самозаражение (аутоинокуляция) при бритье, эпиляции.

Самый распространенный путь передачи инфекции — это прямой контакт с кожным покровом или слизистыми оболочками больного человека или вирусоносителя при наличии микроtraм у реципиента [3]. Не менее 50% взрослого населения, живущего активной половой жизнью, заражено одним или более типами ВПЧ, причем преобладает в большинстве случаев генитальная форма. Генитальная ПВИ имеет высокую контагиозность: заражение при однократном половом контакте происходит примерно в 60% случаев [13].

Ряд авторов доказали возможность инфицирования плода и новорожденного во время беременности. При этом существует два пути инфицирования: перинатальная передача ВПЧ на ротоглоточную и генитальную области у новорожденных детей, родившихся через естественные половые пути, и возможность восходящего инфицирования, что доказывают сообщения о врожденных кондиломах у новорожденных, рожденных кесаревым сечением [11, 14]. Необходимо отметить, что у новорожденных, рожденных от ВПЧ-позитивных матерей, в 10% случаев отмечается серопозитивность к какому-либо типу ВПЧ, при полимеразной цепной реакции (ПЦР) отрицательных результатах соскобов эпителия со слизистых полости рта или гениталий [15], что подтверждает вертикальный путь передачи

инфицирования плода. Таким образом, ПВИ может передаваться трансплацентарно и интранатально (в частности, ВПЧ 6-го и 11-го типов). Риск инфицирования прямо пропорционален тяжести инфекции у матери и времени безводного промежутка в родах. Наряду с этим проведенные исследования также свидетельствуют о том, что родоразрешение путем кесарева сечения не снижает риска инфицирования плода, что свидетельствует о внутриутробном его заражении. Интранатальное инфицирование может приводить к ювенильному рецидивирующему респираторному папилломатозу, частота которого составляет 1,7–2,6 на 100 000 детей и 1 на 1500 родов среди женщин с генитальной ПВИ [16].

Ряд авторов пишут о внутрисемейном пути передачи инфекции. Например, в Испании было проведено ретроспективное исследование, включавшее наблюдение за ВПЧ-позитивными и ВПЧ-отрицательными беременными женщинами и их детьми, которые наблюдались на протяжении 14 месяцев. ПВИ диагностировалась у 19,7% новорожденных детей, рожденных от ВПЧ-позитивных матерей. Однако среди детей, рожденных от ВПЧ-отрицательных женщин, положительные результаты ПЦР-диагностики ВПЧ были зарегистрированы в 16,9% случаев. Авторы сделали вывод, что в данном случае наиболее вероятен горизонтальный путь передачи инфекции внутри семьи [17]. Таким образом, помимо полового пути передачи, возможен горизонтальный и вертикальный пути передачи ВПЧ от инфицированных родителей детям.

Максимальная заболеваемость, обусловленная ВПЧ, наблюдается в возрасте от 18 до 28 лет. Однако и в старших группах населения эта проблема актуальна в силу возрастных изменений иммунитета и гормональной функции, которые благоприятствуют многим факторам канцерогенеза, возможны проявления ВПЧ и клеточная трансформация ракового характера [11].

Как российские, так и зарубежные исследователи отмечают неуклонный рост заболеваемости ПВИ детей препубертатного возраста и подростков как инфекцией, передающейся половым путем. Выявление ВПЧ 2-го, 6-го, 11-го типов может быть следствием заражения от матери, имеющей вульгарные бородавки, причем чаще всего у таких детей имеются вульгарные бородавки на пальцах рук [11].

В 2005–2006 гг. в Москве было проведено обследование 854 девочек от периода

Папилломавирусная инфекция (по E. M. Villiers, 1989)		Таблица
Клинические проявления	Типы ВПЧ	
Кожные поражения		
Подошвенные бородавки	1-й, 2-й, 4-й	
Обычные бородавки	2-й, 4-й, 26-й, 27-й, 29-й, 57-й	
Плоские бородавки	3-й, 10-й, 28-й, 49-й	
Бородавки Бютчера	7-й	
Бородавчатая эпидермодисплазия	5-й, 8-й, 9-й, 10-й, 12-й, 15-й, 19-й, 36-й	
Небородавчатые кожные поражения	37-й, 38-й	
Поражения слизистых оболочек гениталий		
<i>Condylomata accuminata</i>	6-й, 11-й, 42-й, 43-й, 44-й, 54-й	
Некондиломатозные поражения	43-й, 51-й, 52-й, 55-й, 56-й, 57-й, 58-й, 59-й, 61-й, 64-й, 67-й, 68-й, 69-й, 70-й	
Карцинома	16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 54-й, 56-й, 66-й, 68-й	
Поражение слизистых оболочек не гениталий		
Папиллома гортани	6-й, 11-й, 30-й	
Карцинома шеи, языка	2-й, 6-й, 11-й, 16-й, 18-й, 30-й	

новорожденности до 15 лет. В 7,1% случаев была выявлена ПВИ аногенитальной области. При этом была показана высокая ассоциация ПВЧ с другими инфекциями, передающимися половым путем. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о крайне неблагоприятных тенденциях распространения ПВЧ среди детского населения, об ухудшении репродуктивного здоровья молодежи, что диктует необходимость разработки эффективной системы профилактики данной патологии у несовершеннолетних [12, 18].

ПВЧ вызывают выраженную клеточную пролиферацию эпителия слизистых оболочек и кожи. На месте внедрения вируса образуется разрастание клеток эпителия в виде разнообразных по форме и величине бородавок, папиллом, кондилом. Но нередко присутствие в коже и на слизистых оболочках ПВЧ не дает никаких заметных изменений, хотя вирус присутствует и легко передается половому партнеру и бытовым путем. Часто имеющиеся разрастания самопроизвольно исчезают, как это наблюдается при кожных юношеских бородавках.

Важную роль в активации ПВЧ играют половые гормоны. Беременность активизирует не только генитальный папилломатоз, но также и латентный папилломатоз гортани. Кстати, вирус, вызывающий папилломатоз гортани, обычно приобретает еще новорожденным ребенком либо в родах, либо вследствие инфекции *in utero*, поскольку обнаружен и у детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения [3]. При исследовании околоплодных вод у женщин, которые страдают генитальными бородавками, и назофа-

рингеальных аспиратов у рожденных ими детей, определяются конкордатные типы вирусов папилломы. А кесарево сечение у беременных женщин с ПВИ в 5 раз снижает инфицированность ВПЧ детей и возникновение респираторного папилломатоза у них [3].

Молекулярно-гибридизационный метод, вошедший в медицинскую практику, сделал известным, что существует много типов ПВ, 40 из которых инфицируют половые органы и область заднего прохода. При этом у женщин инфицируется и покрывается генитальными бородавками область преддверия влагалища, стенки влагалища, шейки матки, наружное отверстие уретры. У мужчин поражаются головка полового члена, крайняя плоть, мошонка, анальная область. В табл. приведены типы ВПЧ, встречающиеся при различных заболеваниях ПВИ.

Фактором риска ПВИ является тот факт, что женщина имеет большое количество сексуальных партнеров и не ведет упорядоченную половую жизнь, а также то, что девушка-подросток начала половую жизнь очень рано. К факторам риска относятся также использование женщиной тех сексуальных партнеров, кто игнорирует барьерную контрацепцию, в частности презервативы. Также факторами риска являются другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), применение оральных контрацептивов, курение и недостаточность гормонального баланса, некоторые медицинские вмешательства (аборт, введение внутриматочных контрацептивов). Также повышается риск заражения у беременных женщин.

Более восприимчивы к поражению вирусом люди, в организме которых

имеется недостаточность клеточного иммунитета, недостаточное содержание ряда витаминов, в частности фолиевой кислоты.

Длительность инкубационного периода болезни может продолжаться разный период времени — от одного месяца до одного года. Но в среднем он длится от трех до шести месяцев. В большинстве случаев (до 90%) в течение 6–12 месяцев происходит самоизлечение, в других случаях отмечается длительное хроническое рецидивирующее течение с возможной малигнизацией процесса (в зависимости от типа вируса) [19, 20].

Все клинические проявления объединены в три группы:

1. Поражения слизистых оболочек половых органов — различные типы кондилом, карцинома и некондиломатозные поражения.
2. Поражения кожи — обычные, плоские, подошвенные, некоторые другие виды бородавок и небородавчатые поражения.
3. Поражения других слизистых оболочек — гортани, языка, пищевода, прямой кишки, бронхов, конъюнктивы и т. д.

В зависимости от проявлений и характера течения различают три формы ПВИ [19, 20]:

1. Латентную, или скрытую (бессимптомную), форму, при которой происходит невидимое при обычном осмотре и морфологическом исследовании интенсивное размножение пораженных клеток эпителия с мутантной ДНК. Чаше оно обнаруживается в результате лабораторного исследования шейки матки, реже — влагалища.
2. Субклиническую форму, характеризующуюся отсутствием или минимальным количеством клинических симптомов и гистологических изменений в инфицированной ткани при наличии в ней элементов ДНК вируса.
3. Клиническую, или манифестную, форму.

ПВИ в большинстве случаев существует в виде латентной и субклинической форм. Манифестация заболевания возникает под влиянием провоцирующих факторов или факторов риска.

Субклиническая форма проявляется плоскими элементами небольших размеров, часто визуально незаметными. Симптоматически она обычно ничем себя не проявляет, но иногда может сопровождаться зудом, а при локализации во влагалище и в цервикальной зоне — провоцирует кровоточивость

во время и после полового акта, выделения из влагалища.

Клиническая манифестная форма представлена преимущественно высыпаниями различных видов в области гениталий, симптомы которых зависят от участка расположения, типа и размера элементов. Условно различают следующие типы бородавок [19, 20]:

1. Остроконечные кондиломы, представляющие собой выпячивания пальцеобразной формы, на поверхности которых имеется сосудистый «рисунок» в виде петель или точечных пятен. Они локализуются преимущественно на участках трения при половом акте — в области уздечки малых половых губ, у входа и в самом влагалище, на больших и малых половых губах, клиторе, девственной плеве, на шейке матки, в области промежности, на лобке, вокруг заднепроходного отверстия и в самых нижних отделах прямой кишки, на слизистой оболочке мочеиспускательного канала в виде кольца вокруг наружного отверстия (в 4–8%). При более глубоком поражении уретры возникает упорно протекающий уретрит с соответствующими симптомами, плохо поддающийся лечению.
2. Папиллярные бородавки — гладкие непигментированные или пигментированные элементы без ножки округлой формы, несколько возвышающиеся над поверхностью. Они расположены на коже наружных половых органов.
3. Папулообразные бородавки. Для них характерны пигментация, отсутствие «пальцевых» выпячиваний, свойственных остроконечным бородавкам, и избыточный роговой слой эпителия (гиперкератоз). Локализация — мошонка, кожа тела полового члена и наружная поверхность крайней плоти, венечная борозда полового члена, боковая поверхность женских наружных половых органов, кожа вокруг ануса и промежность.
4. Кератотические бородавки — утолщенные элементы, которые возвышаются над поверхностью избыточно сухой кожи больших половых губ. От этих образований происходит легкое инфицирование полового партнера.
5. Бородавки по типу пятен — располагаются на слизистых оболочках в виде пятен неинтенсивного розовато-красного, красновато-коричневого или серовато-белого цвета.

При беременности очень часто у инфицированной женщины отмечается

рецидив болезни. После родов болезнь, как правило, регрессирует. Особенно интенсивный рост кондилом отмечается: у беременных женщин и подростков в период полового созревания [24], у ВИЧ-инфицированных людей. Как правило, ВПЧ с образованием кондилом протекает на фоне других заболеваний, передающихся половым путем.

Кожные папилломы в виде тонких нитей с широким или тонким основанием локализуются на веках, шее, руках, под молочными железами. ВПЧ в виде кожных бородавок локализуются на ступнях, ладонях. Как правило, данный тип ПВ наблюдается у детей и подростков, так называемые юношеские бородавки.

Как говорилось ранее, при прохождении через инфицированные родовые пути матери возможно заражение ПВИ ребенка с развитием ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза. Клиническая картина респираторного папилломатоза складывается из нарушения голоса и дыхания. Наиболее часто развивается охриплость голоса, вплоть до полной его потери. По мере сужения просвета гортани папилломами развивается стеноз. Поэтому возможна смерть от асфиксии [12, 14–16, 18, 21].

Патологический процесс в детском возрасте носит активный характер, для него характерны распространенность и частое рецидивирование, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам с целью удаления папиллом. Многократная повторная эксцизия ларингеальных опухолей приводит к развитию рубцовых осложнений, необходимости трахеостомии, к потере способности говорить, усугублению хронической респираторной гипоксемии. При прогрессировании и распространении опухоли в дистальные дыхательные пути заболевание часто заканчивается фатальным исходом.

Установлено, что регрессия ВПЧ-обусловленных заболеваний напрямую зависит от состояния Т-клеточного иммунитета и нейтрализующих антител, которые блокируют распространение вирусной инфекции. Дефицит Т-клеточного звена иммунитета, например, при ВИЧ-инфекции, ассоциируется с увеличением риска развития анагенитальной неоплазии в 5,4 раза [22, 23, 25].

Методы диагностики ПВИ:

- цитологический метод — обнаружение койлоцитов, трансэпителиаль-

ной лимфоцитарной инфильтрации и базально-клеточной гиперплазии в биоптате считается подтверждением ПВИ гениталий [3]; в настоящее время зарекомендовала себя жидкостная онкоцитология, которая обладает большей информативностью и специфичностью;

- метод ПЦР в реальном времени для определения ДНК 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го типов) в соскобе цервикального канала, уретры или в моче [3];
- кольпоскопия, при которой зона вероятного поражения обрабатываются 3% уксусной кислотой, в итоге очаги становятся бело-серыми;
- серологический метод диагностики — выявление антител против вирусоспецифичных протеинов Е2, Е6 и Е7, наличие которых является маркером текущей инфекции; для этого используется ELISA-тест с высокоочищенными рекомбинантными протеинами Е6 и Е7. Снижение концентрации этих антител является показателем успешно проводимой терапии ПВИ и цервикальных неоплазий [3];
- различные варианты гибридизации нуклеиновых кислот со специфическими зондами и последующим выявлением ДНК ВПЧ с помощью моноклональных антител к ДНК/РНК комплексу;
- гистологическое исследование.

Лечение ПВИ предполагает следующие мероприятия: деструкция, предупреждение развития осложнений, уменьшение числа рецидивов, улучшение качества жизни пациентов. Лечение направлено на устранение клинических признаков ВПЧ: любых разновидностей бородавок или патологии шейки матки при наличии атипичных клеток в мазках и биоптатах.

Традиционные методы лечения бородавок общеизвестны и включают крио-, электро-, радиоволновую и лазерную хирургию, а также обработку цитотоксическими веществами (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил) и химическими веществами (Солкодерм, Веррукацид, Дуофил и др.), вызывающими цитоллиз и некроз ткани [3, 28].

Перспективным методом в лечении клинических манифестаций ВПЧ могло бы быть применение лечебных вакцин. Недостатком вакцинотерапии является ее узкое терапевтическое воздействие, тогда как около 40 штаммов ВПЧ паразитируют на гениталиях. В 2006 г.

Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировало первую в мире квадριвалентную вакцину Гардасил, продемонстрировавшую эффективность в предупреждении инфекции ведущими типами ВПЧ (6-й/11-й/16-й/18-й). Кроме того, вакцина Гардасил обеспечивает частичную перекрестную защиту против персистирующей инфекции и цервикальных поражений, вызванных десятью невакцинными типами ВПЧ высокого риска, включая ВПЧ 31-го, 33-го, 35-го, 45-го, 52-го и 58-го типа, которые филогенетически родственны ВПЧ 16-го и 18-го типа [3].

В 2008 г. зарегистрирована также двухвалентная вакцина Церварикс, содержащая два типа капсидных белков L1 ВПЧ — 16-й и 18-й.

В плане профилактики наилучших результатов можно достичь сочетанием скрининговых программ обследования с повсеместной организацией плановой вакцинации населения, особенно определенных медико-социальных контингентов (подростки из группы рискованного поведения, сексуально-активные женщины, принимающие комбинированные оральные контрацептивы, лица с иммунодефицитом различного генеза и т.д.).

Среди препаратов, зарегистрированных для применения при лечении папилломавирусной инфекции, активно используется Виферон® — рекомбинантный интерферон альфа-2b в сочетании с антиоксидантами — витаминами Е и С, который выпускается в виде мази, геля и суппозитория.

Хороший терапевтический эффект в виде повышения частоты элиминации вируса, регрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени и снижения частоты инфицирования новорожденных в 3 раза достигают при использовании комбинированной схемы иммунокорригирующей терапии: локальное применение человеческого рекомбинантного интерферона ИФН-альфа-2b гель Виферон® для наружного и местного применения, 36000 МЕ/г) в сочетании с системным применением препарата в виде ректальных суппозитория (500000 МЕ).

Высокоактивные антиоксиданты — витамин Е и аскорбиновая кислота, входящие в состав препарата Виферон®, — обладают мембраностабилизирующим эффектом, а также оказывают потенцирующее действие на выработку собственного интерфе-

рона, что не только приводит к предсказуемым клиническим результатам, но и обеспечивает увеличение межрецидивных промежутков. Одна из важных особенностей препарата — основа в виде масла какао — дает ряд следующих преимуществ:

- благодаря наличию в составе стеариновой кислоты обладает превосходными скользящими свойствами, обеспечивая безболезненное и атравматичное введение;
- за счет наличия линолевой и олеиновой кислот обладает противовоспалительным и ранозаживляющим действиями, активизирует липидный обмен;
- полифенолы обладают противоаллергическим действием, при этом, в отличие от порошка какао, масло не содержит естественных аллергенов;
- быстро плавится, обуславливая отсутствие дискомфорта от наличия инородного тела в прямой кишке;
- обеспечивает быстрое всасывание всех компонентов суппозитория и, в отличие от различных синтетических жиров, обладающих дегидратирующими свойствами и высокой температурой плавления, не оказывает раздражающего действия.

Препарат Виферон® ректальные суппозитории назначают по следующей схеме: взрослым — по 500000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5–10 дней, детям — по 150000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней. При необходимости терапия может быть продолжена [26–28].

Для лечения эндоуретральных кондилом наиболее оправдано использование геля Виферон®. Основной компонент препарата — человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b обладает выраженным противовирусным действием. Природный антиоксидант — витамин Е и его синергисты — бензойная и лимонная кислоты, метионин — способствуют стабилизации клеточных мембран, обладают ранозаживляющим действием. Гелевая основа обеспечивает пролонгацию воздействия препарата, а вспомогательные вещества — стабильность специфической активности и надлежащую микробиологическую чистоту препарата.

В настоящее время наиболее эффективными методами, особенно при обширных высыпаниях и рецидивирующем течении заболевания, в том числе и в детской практике при аногенитальном поражении и респираторном папилломатозе, являются использование комбинированных методов терапии,

которые включают применение физических, химических или медикаментозных методов удаления бородавок и применение различных системных и местных противовирусных и иммуномодулирующих препаратов [29].

Оригинальная схема комплексного использования препаратов Виферон® при папилломавирусной инфекции, предложенная А. В. Молочковым, — 14-дневный курс терапии Виферон® ректальными суппозиториями по 3000000 МЕ в сутки в комплексе с местным использованием геля Виферон® предшествовал деструкции новообразований методом электрокоагуляции (на 15-й день), после чего продолжалось применение Виферон® ректальных суппозитория по 1000000 МЕ в сутки в течение 15 дней — позволяет добиться хороших результатов: отсутствие рецидивов в течение не менее 8 месяцев наблюдения, хорошую переносимость применявшихся препаратов, поскольку побочных эффектов или осложнений также не наблюдалось [30].

Хорошие результаты были получены при использовании повторных курсов Виферон® ректальных суппозитория по 1000000 МЕ в сутки в течение 10 суток с проведением между курсами радиохирургического лечения с применением скальпельных и шариковых электродов. После первого десятидневного курса Виферон® ректальных суппозитория по 1000000 МЕ в сутки у всех больных удалось добиться стабилизации патологического процесса: отмечалось прекращение появления свежих кондилом, периферического и экзофитного роста имеющихся кондиломатозных образований, снижение остроты воспалительной реакции. Стойкое клиническое выздоровление было достигнуто в 82,8% случаях, элиминация вируса папилломы человека наблюдалась в 73,5% случаях [31].

Положительный результат был достигнут при лечении девочек-подростков в возрасте от 14 до 17 лет с аногенитальными кондиломами комбинацией препаратов Виферон® суппозитории ректальные 500000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней с местным использованием геля 3 раза в день в течение 30 дней в сочетании с антибактериальной терапией и хирургической/или химической деструкцией кондилом (у 40%). Авторами убедительно доказано, что комбинированная терапия с использованием препаратов Виферон® является эффективным и безопасным методом лечения девочек-подростков и приво-

дит к исчезновению образований у 40% пациенток, а в сочетании с деструктивными методами — у 93,3% [32].

После получения в 1989 г. доказательства возможности вертикальной передачи вируса папилломы человека [33] особую актуальность приобретают методы лечения, позволяющие предотвратить инфицирование новорожденных детей. В частности, для беременных разработана специальная поэтапная схема терапии препаратом Виферон® папилломавирусной инфекции.

Первый этап: применение препарата 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов ежедневно в течение 10 суток, затем в течение 9 дней 3 раза с интервалом в 3 дня (на четвертый день) по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч. Курс позволяет снизить интенсивность симптоматики и улучшить состояние беременной. Старт терапии с 14 нед беременности или позднее (при запоздалой диагностике заболевания).

Второй этап: применение препарата 150 000 МЕ каждые 4 нед до родоразрешения по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 суток. Профилактические курсы позволяют уменьшить вероятность внутриутробного вирусного инфицирования плода.

Третий этап: применение препарата 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 10 суток. Курс проводят при необходимости непосредственно перед родоразрешением (с 38 нед гестации) с целью снижения вероятности передачи инфекции во время родов.

Применение препаратов Виферон® у женщин с ПВИ на любом сроке беременности (начиная с 14-й недели) способствует рождению детей, не инфицированных вирусом [34–36]. Кроме того, профилактическое лечение беременных женщин даже в III триместре беременности не только восстанавливает функциональную активность НК клеток у беременных с клиническими формами проявления ПВИ, но и способствует рождению здоровых детей [36].

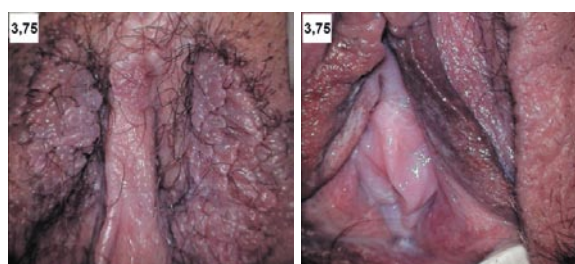
Полученные результаты позволяют рассматривать Виферон® как эффективный препарат для иммунотерапии ВПЧ-ассоциированных генитальных неоплазий и рекомендовать его широкое внедрение в практику специалистов.

Приводим наше собственное наблюдение — ведение пациентки с рецидивирующими аногенитальными кондиломами (рис.).

Пациентка Т., 25 лет, обратилась с жалобами на рост множественных кон-



До начала терапии



Через 1 месяц от начала лечения



Через 2 месяца от начала лечения

Рис. Лечение пациентки с рецидивирующими аногенитальными кондиломами

диллом в области малых и больших половых губ, выделения из половых путей с резким запахом.

Anamnesis vitae. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа, краснуха.

Туберкулез, гепатиты, венерические заболевания отрицает.

Аллергические реакции отрицает.

Травмы отрицает.

Операции: аппендэктомия в детстве, без осложнений.

Курение отрицает.

Mensis с 12 лет, по 5 дней через 30 дней, регулярно, обильно, болезненно. Половая жизнь с 17 лет.

Контрацепция: interruptus, condoms.

Беременность — 2 — самопроизвольный выкидыш в сроке 7–8 недель.

Anamnesis morbi. В течение последнего года отмечает рост аногенитальных кондилом. Проводилось лечение: суппозитории Галавит по схеме ректально на ночь в течение 20 дней без видимого эффекта. За последние 2–3 месяца отмечает выраженный рост кондилом.

Объективно: рост — 159 см, вес 61 кг.

Общее состояние удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые розовые. Нормального телосложения. Умеренного питания. Молочные железы мягкие безболезненные во всех отделах. Физиологические отправления не нарушены.

Status genitalis. Наружные половые органы развиты по женскому типу. Обращает на себя внимание наличие разрастаний на коже больших половых губ, лобковой области гроздьевидно.

В зеркалах: шейка матки цилиндрической формы, без видимых дефектов слизистой оболочки.

Per vaginum. Матка отклонена кпереди, не увеличена, подвижна, безболезненна. Придатки — без особенностей. Своды, параметрии свободны.

Проведена кольпоскопия: неудовлетворительная кольпоскопическая картина. Признаки цервицита.

Предварительный диагноз. Кондиломатоз вульвы. Цервицит. Рекомендовано дообследование: цитологическое исследование по Папаниколау, посев из цервикального канала на флору, ВПЧ-

типирование, обследование на ИППП, бактериоскопическое исследование мазка из влагалища и цервикального канала.

Повторный визит: жалобы прежние.

Результаты проведенного обследования.

Цитологическое исследование материала из шейки матки — NILM (клетки не изменены, онкологической настороженности нет).

Бактериологическое исследование мазка из цервикального канала — роста флоры нет.

ПЦР на ИППП — отрицательная. ВПЧ — 11-й тип — положительно.

Бактериоскопическое исследование мазка из влагалища и цервикального канала: цервикальный канал — лейкоцитов 25–30 в поле зрения, микрофлора представлена в основном мелкими палочками, скудно — кокками; влагалище — лейкоциты до 10–15 в поле зрения, микрофлора — мелкие палочки, кокки — обильно; споры гриба — не обнаружены, гонококки, трихомонады — abs.

Диагноз: ВПЧ-инфекция (11-й тип). Кондиломатоз вульвы. Цервицит.

Назначено лечение:

1. Виферон® суппозитории ректальные 3 млн МЕ на ночь в течение 1 месяца в сочетании с гелем Виферон® 2 раза в день на область кондилом тонким слоем в течение 1 мес.
2. Бетадин свечи во влагалище на ночь в течение 14 дней.
3. Мирамистин спрей — местно на область кондилом, орошение 2 раза в день в течение 14 дней.
4. Барьерная контрацепция.
5. Явка через 1 месяц.

Обоснование назначения терапии. Принимая во внимание наличие ВПЧ 11-го типа, выраженного кондиломатоза вульвы, длительный период заболевания (около 1 года), отсутствие эффекта от проводимой ранее терапии, а также отмеченный пациенткой рост образований, рекомендовано провести терапию человеческим рекомбинантным интерфероном альфа-2b.

Препарат обладает выраженными противовирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами.

Иммуномодулирующие свойства интерферона, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность.

В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетат возрастает специфическая противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на патогенные микроорганизмы. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона. Аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат, являясь высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, а также регенерирующим свойствами.

Повторный визит через 1 месяц от начала терапии: отмечает уменьшение размеров кондилом, уменьшение обильности выделений, исчезновение резкого запаха выделений.

При осмотре обращает на себя внимание уменьшение размеров образований. Диагноз: ВПЧ-инфекция (11-й тип). Кондиломатоз вульвы. Цервицит.

Рекомендовано. В качестве поддерживающей терапии продолжить в течение 1 месяца комбинированное лечение препаратами Виферон® суппозитории 1 млн МЕ на ночь ректально и гель Виферон® местно на область кондилом 2 раза в день.

Повторный визит через 2 месяца от начала терапии: отмечает исчезновение кондилом. При осмотре обращает на себя внимание отсутствие образований.

Диагноз: ВПЧ-инфекция (11-й тип). Кондиломатоз вульвы в стадии регресса. Цервицит.

Рекомендовано: контроль мазка на флору, онкоцитологию, кольпоскопия через 4 мес.

Через 6 месяцев пациентка была осмотрена, патологии не выявлено, ПЦР на ВПЧ 11-го типа — отрицательно, результат мазка на онкоцитологию — NILM. В связи с ремиссией ПВИ с целью профилактики возможного повторного инфицирования вирусом проведена вакцинация квадριвалентной вакциной по схеме 0–2–6 месяцев.

Диагноз: ПВИ (11-й тип), ремиссия. Кондиломатоз вульвы, регресс.

Рекомендовано наблюдение 1 раз в год.

Таким образом, проводимое комбинированное лечение с применением препаратов Виферон® суппозитории ректальные и гель Виферон® позволи-

ло добиться клинического выздоровления — полного исчезновения кондилом, даже без применения деструктивных методов лечения.

Многочисленные исследования доказывают высокую клиническую эффективность и уникальную безопасность отечественного препарата Виферон®, что находит применение в самых различных областях медицины, в том числе в акушерстве и гинекологии. ■

Литература

1. De Villiers E. M., Fauquet C., Broker T. R. et al. Classification of papillomaviruses // Virology. 2004; 324 (1): 17–27.
2. Wu R. Sun S., Steinberg B. M. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium // Molecular Med. 2003; 9 (3/4), 77–84.
3. Касихина Е. И. Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика // Лечащий Врач. 2011; 10: 6–8.
4. Башмакова М. А., Савичева А. М. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1999. 12 с.
5. Walboomers J. M. M., Jacobs M. V., Manos M. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // J. Pathol. 1999; 189: 12–19.
6. Злокачественные образования в России в 2015 г. Заболеваемость и смертность / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, В. Г. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. Герцена», 2016.
7. Tunstall-Pedoe H. Preventing chronic diseases. A vital investment: WHO global report. Geneva: World Health Organization, 2005, pp. 200 // Int J Epidemiol. 2006; 35 (4).
8. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application // Nat. Rev. Cancer. 2002; 2, 342–350.
9. Clifford G., Franceschi S., Diaz M., Mucoz N., Villa L. L. Chapter 3: HPV type — distribution in women with and without cervical neoplastic diseases // Vaccine. 2006; 24 (3): 26–34.
10. Forslund O., Antonsson A., Edlund K. et al. Populationbased type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women // J. med virol. 2002; 66, 535–541.
11. Молочков В. А., Киселев В. И., Рудых И. В., Щербо С. Н. Папилломавирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей. М.: МОНИКИ, 2004.
12. Бычкова О. С., Коколина В. Ф. Современные представления о папилломавирусной инфекции у детей и подростков: эпидемиология, этиология и патогенез (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010; 2: 30–36.
13. Файзуллина Е. В. Папилломавирусная инфекция: современная точка зрения на проблему // Практическая медицина. 2009; 5 (37): 58–64.
14. Eppel, W., Worda C., Frigo P. et al. Human

- papillomavirus in the cervix and placenta // Obstet. Gynecol. 2000; 96: 337–341.
15. *Syrjanen S., Puranen M.* Human Papillomavirus infections in Children: the potential Role of Maternal Transmission; Critical Reviews in oral Biology & Medicine. 2000; 11 (2): 259–274.
 16. *Green G. E., Bauman N. M., Smith R. J.* Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis // Otolaryngol. Clin. North Am. 2000; 33 (1): 187–207.
 17. *Castellsague X., Drudis T. et al.* Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother — to — child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain // BMC Infect. Dis. 2009; 9: 74.
 18. *Рахматуллина М. Р., Нечаева И. А.* Клинические аспекты папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей // Вестник дерматологии и венерологии. 2007; 6: 45–47.
 19. Папилломавирусная инфекция. <http://medside.ru/papillomavirusnaya-infektsiya-virus-papillomyi-cheloveka>.
 20. Папилломавирус. <https://ru.wikipedia.org/wikipedia>.
 21. *Cason J., Mant C. A.* High risk mucosal human papillomavirus infection during infancy and childhood // J. Clin. Virol. 2005; 32: 52–58.
 22. *Mbulaitaye S. M., Biggar R. J., Goedert J. J., Engels E. A.* Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS // J. acquir. immune Defic. Syndr. 2003; 32: 527–533.
 23. *Carter J. J., Koutsky L. A., Hughes J. P. et al.* Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection // J. infect. Dis. 2000; 181: 1911–1919.
 24. *Ho G. Y. F., Studentov Y. Y., Bierman R., Burk R. D.* Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004; 13: 110–116.
 25. *Melief C. J. M., van Der Burg S. H., Toes R. E. M. et al.* Effective therapeutic anticancer vaccines based on precision guiding of cytolytic T lymphocytes // Immunol. Rev. 2002; 188: 177–182.
 26. *Халдин А. А., Баскакова Д. В.* Место Виферона в комплексной терапии заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (обзор литературы) // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2008. № 1. С. 38–41.
 27. *Гомберг М. А., Соловьев А. М.* Рекомендации пациентам с папилломавирусной инфекцией при отсутствии ее клинических проявлений // Медицинский совет. 2009; № 3; с. 12–18.
 28. *Роговская С. И.* Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 144.
 29. *Коколина В. Ф., Малиновская В. В.* Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. М., 2008. 44 с.
 30. *Молочков А. В.* Иммунотерапия генитальной папилломавирусной инфекции // Лечащий Врач. 2009, № 5.
 31. *Почтаренко О. В.* Опыт применения виферона 1 млн МЕ и метода радиоволновой хирургии при лечении поражений аногенитальной области вирусом папилломы человека // Врач и аптека XXI века. 2007. № 3. С. 28–29.
 32. *Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Алабердина М. В.* Тактика ведения девочек-подростков с аногенитальными кондиломами // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 3. С. 88–92.
 33. *Sedlacek T. V., Lindheim S. et al.* Mechanism for HPV transmission at birth // Am J Obstet Gynecol. 1989; 161: 55–59.
 34. *Зароченцева Н. В., Малиновская В. В., Серова О. Ф., Метелева Е. А., Кешьян Л. В., Торишина З. В.* Папилломавирусная инфекция у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11: 6: 75–78.
 35. *Торишина З. В., Зароченцева Н. В., Малиновская В. В., Меньшикова Н. С.* Влияние иммунокорригирующей терапии препаратом «Виферон» у беременных с папилломавирусной инфекцией. Материалы 19-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2012. С. 217–218.
 36. *Тапильская Н. И., Воробцова И. Н., Гайдуков С. Н.* Применение «Виферона» в третьем триместре беременности с целью профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека // Практическая медицина. Акушерство и Гинекология. 2009. № 2 (34). С. 101–102.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 000017/01 P N 001142/02 Виферон Суппозитории

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат


виферон

(499) 193 30 60
viferon.su

для медицинских работников и фармацевтов

Дефицит магния и цинка в проблеме зачатия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Ф. К. Тетелютина¹, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Шестакова

Л. Т. Аветян

Н. Н. Лагутко

ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ, Ижевск

Резюме. Исследованы подходы к оценке качества получаемых эмбрионов у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) при коррекции концентрации магния и цинка в сыворотке крови. В клиническое исследование были включены в группу наблюдения 75 пациенток с бесплодием на фоне НДСТ разной степени выраженности.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, бесплодие, программа экстракорпорального оплодотворения.

Abstract. The aim of the study was to evaluate the quality of the embryos in patients with NDCTD the correction of magnesium and zinc concentration in the blood serum. The clinical study included the monitoring group of 75 patients with infertility against the background of NDCTD.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, infertility, in vitro fertilization program.

Проблема зачатия в супружеских парах колеблется в широких пределах и не имеет направленности к снижению во всех государствах мира и в том числе в РФ и составляет 8–18% [1]. Бесплодие в супружеской паре может быть обусловлено несколькими причинами в связи с чем диагностика и лечение бесплодия — непростой и длительный процесс [2]. Особое внимание среди причин, приводящих к бесплодию, как врожденных, так и приобретенных, уделяется соединительной ткани, которая составляет строю всех органов и занимает около 50% массы тела. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является малоизученным состоянием, имеет два вида, влияющих на репродуктивную функцию. К первой группе относятся заболевания с наследственными болезнями коллагена — коллагенопатиями. Вторую группу составляют недиффе-

ренцированные ДСТ (НДСТ) — это генетически гетерогенная патология, обусловленная изменениями в геноме вследствие мультифакторных воздействий, которые, в свою очередь, могут приводить к различным хроническим болезням [3, 4]. В основе развития как наследственных нарушений соединительной ткани (синдромных форм), так и несиндромных форм лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах, количественное изменение образования полноценных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушения фибриллогенеза. ДСТ представляет собой многоуровневый процесс, так как она может проявляться на генном уровне, на уровне дисбаланса ферментативного и белкового обмена, а также на уровне нарушения гомеостаза отдельных макро- и микроэлементов [4, 5].

Для полноценного формирования коллагена на всех уровнях необходимы магний, цинк. Цинк — базовый

элемент в синтезе коллагена. На нем строится вся система соединительной ткани. При недостатке цинка нарушается синтез коллагена в организме, так как цинк принимает участие в более чем 80% ферментативных процессах, играет главную роль в выработке ДНК и делении клеток, способствует стабилизации структуры РНК, ДНК, рибосом. Магний, помимо ошелачивающих свойств, является составной частью ферментов, участвующих в процессе образования коллагена [2, 6]. Эффекты Mg^{2+} на соединительную ткань не ограничиваются коллагеном и коллагеназами. Микрофибриллы и эластин — основные компоненты гибких волокон. Деградация волокон эластина может значительно возрастать (в 2–3 раза) в присутствии Mg^{2+} . Дефицит Mg^{2+} соответствует более низкой активности эластаз и большей концентрации гибких волокон [4, 7]. Доказано, что наиболее общий эффект воздействия магния на соединительную ткань заключается в том, что ионы Mg^{2+} необходимы для стабилизации некодирующих РНК. Дефицит маг-

¹ Контактная информация:
faina.tetelyutina@mail.ru

ния приводит к увеличению числа дисфункциональных молекул транспортных РНК, снижая и замедляя общую скорость белкового синтеза. Таким образом, для структуры соединительной ткани крайне важна роль магния, который является одним из основных биоэлементов, обеспечивающих физиологический метаболизм соединительной ткани. Несмотря на то, что магний широко распространен в природе, его дефицит в человеческой популяции встречается в 16–42% [7, 8].

Целью исследования явилась оценка качества получаемых эмбрионов у пациенток с НДСТ при коррекции концентрации магния и цинка в сыворотке крови.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование были включены в группу наблюдения 75 пациенток с бесплодием на фоне НДСТ разной степенью выраженности, которые разделены перед программой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на две подгруппы наблюдения: I подгруппа ($n = 40$) не получали лечение по поводу НДСТ, тогда как пациенткам II подгруппы ($n = 5$) проведена коррекция питания с учетом макро- и микроэлементов: магнием в дозе 1500 мг/сутки и цинком 20 мг/сутки в течение 30 дней до программы ЭКО, в программе ЭКО и до 20 недель беременности. Основными показаниями к ЭКО были трубное бесплодие, бесплодие, ассоциированное эндометриозом I, II и III стадии, эндокринное бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, и мужское бесплодие с легкой патологией спермы, не требующей ИКСИ. Группа сравнения представлена 25 практически здоровыми женщинами, у которых нет проблем с зачатием и признаков НДСТ. Пациентки группы наблюдения и сравнения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу ($p > 0,05$). Средний возраст пациенток составил $33,8 \pm 0,9$ года при колебаниях от 25 до 45, в группе сравнения $27,7 \pm 5,2$ года. При анализе морфоантропометрических данных выявлено, что средний рост пациенток с бесплодием $162,5 \pm 6,2$ см, не отличался от среднего роста беременных группы сравнения — $162,9 \pm 6,1$ см ($p > 0,05$). Масса тела пациенток группы наблюдения $63,2 \pm 9,0$ кг, не отличалась от группы сравнения — $56,1 \pm 2,8$ кг ($p > 0,05$).

На каждую пациентку с бесплодием пришлось в среднем 2,2 соматических

заболевания, что в 3,7 раза выше практически здоровых женщин. Среди экстрагенитальных заболеваний лидируют заболевания желудочно-кишечного тракта и составляют $75,9 \pm 0,6$ на 100 обследуемых, тогда как в группе сравнения — $21,2 \pm 5,0$. Второе ранговое место занимали болезни кровообращения — $50,6 \pm 0,9$ на 100 обследуемых, в группе сравнения — $3,6 \pm 4,2$. Третье — эндокринные заболевания, среди которых лидирует ожирение — $27,8 \pm 0,9$ на 100 обследуемых, тогда как в группе сравнения таких женщин нет. Четвертое — болезни мочевыводящей системы — $20,2 \pm 0,9$ на 100 обследуемых, в группе сравнения — $7,6 \pm 3,3$. Пятое — болезни глаз — $12,6 \pm 0,8$ на 100 обследуемых, в группе сравнения — $4,5 \pm 2,6$. Шестое — заболевания легких — $1,2 \pm 0,7$ на 100 обследуемых, что несколько меньше, чем в группе сравнения — $7,6 \pm 3,3$.

Результаты и их обсуждение

Из анамнеза установлено, что у каждой третьей женщины — 21 (28,0%) было вторичное и 54 (72,0%) — первичное бесплодие. Длительность бесплодия в семейной паре колебалась от 2 года до 12 лет в среднем — $6,1 \pm 0,5$ года. У 48 (64,0%) пациенток диагностирован трубно-перитонеальный фактор бесплодия, у 30 (40,0%) — сниженный овариальный резерв, у 21 (28,0%) — эндометриоз, у 3 (4,0%) — синдром поликистозных яичников. Следует отметить, что у каждой третьей пациентки установлено сочетание от 2 до 3 факторов женского бесплодия.

По социальному положению большинство женщин — 68 (90,6%) были работающими, что соответствовало группе сравнения — 21 (84,0%) ($p > 0,05$). По уровню образования группы были сопоставимы ($p > 0,05$). Высшее образование имели 40 (53,3%) пациенток, в группе сравнения — 13 (52,0%); среднее профессиональное — 25 (33,3%) пациенток и 8 (32,0%) женщин в группе сравнения. При анализе семейного положения группы не отличались. В группе наблюдения в зарегистрированном браке 65 (89,3%), в группе сравнения — 18 (72,0%), тогда как в «гражданском браке» соответственно 10 (10,7%) и 7 (28,0%) ($p > 0,05$). Пациенты в исследуемых группах в основном были жителями города, где наименее благоприятная экологическая обстановка, негативно влияющая на течение основного заболевания и беременность. Анализируя возраст

женщин, следует указать, что только каждая третья — 21 (28%) пациентка находилась в активном репродуктивном возрасте до 30 лет и 33 (44%) в позднем репродуктивном возрасте, что подчеркивает медико-социальную значимость исследования. Анализ репродуктивного анамнеза показал, что средний возраст менархе у женщин группы наблюдения $12,5 \pm 0,6$ года, не отличается от группы сравнения — $13,1 \pm 1,1$ года. Большинство — 24 (96,0%) женщины группы сравнения и группы наблюдения — 63 (84%) имели регулярный менструальный цикл с начала менархе. С продолжительностью менструального цикла соответственно $28,7 \pm 0,4$ и $27,5 \pm 0,7$ дня ($p > 0,05$). Агидисменорея констатирована у 33 (44%) женщин группы наблюдения и 3 (12,0%) — группы сравнения. Не менее важное значение в прогнозе причин бесплодия имеет начало сексуального опыта. Установлено, что в исследуемых группах первый сексуальный опыт был в $16,2 \pm 0,5$ года (в группе наблюдения — 52 (69,3%), в группе сравнения — 15 (60,0%)). Следует отметить высокую сексуальную активность женщин в группе наблюдения, у каждой женщины выявлено $3,7 \pm 1,7$ половых партнера до зачатия, что являлось фактором риска бесплодия. Анализ показал, что на одну женщину в группе наблюдения приходится $1,0 \pm 0,3$ беременности: $0,2 \pm 0,1$ искусственного аборта, $0,3 \pm 0,1$ замершей беременности в результате недостаточности лютеиновой фазы, $0,1 \pm 0,05$ — трубной беременности и $0,1 \pm 0,07$ родов ($p > 0,05$). Искусственные и самопроизвольные аборты среди обследованных пациенток встречались чаще в группе наблюдения, однако достоверной разницы не выявлено. В группе сравнения трубных беременностей нет. На одну обследуемую женщину в группе наблюдения приходилось 3,1 гинекологического заболевания. В анамнезе 66 (88,0%) пациенток указали на хронический эндометрит и хронические воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе сальпингоофориты — 48 (72,7%), среди них — 15 (31,2%), обращает внимание высокая частота проведенной двусторонней тубэктомии по поводу гидросальпингосов лапароскопическим методом. У каждой четвертой выявлен наружный генитальный эндометриоз и проведена лечебно-диагностическая лапароскопия у 18 (24%) пациенток. Из них у 12 (66,6%) проведена резекция яичника по поводу эндометриозной

Таблица 1

Распространенность признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Анализируемый показатель	Группа наблюдения (n = 75)			Группа сравнения (n = 25)	
	Абс.	%	Ранг	Абс.	%
Деформация позвоночника	57	75	II	—	—
Патология стопы	48	64	III	—	—
Патология органов зрения	48	64	III	3	12
Гиперрастяжимость кожи	27	36	IV	—	—
Варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой	72	96	I	1	4
Приходящие суставные боли	12	16	VII	—	—
Гипермобильность суставов	18	24,0	V	—	—
Грыжи различной локализации	9	12	VIII	—	—
Патология зубов	15	20	VI	5	20

Таблица 2

Диагностика концентрации ионов магния и цинка в сыворотке крови ($P \pm m$)

Показатель	Группа наблюдения (n = 75)		Группа сравнения (n = 25)
	I подгруппа (n = 40)	II подгруппа (n = 35)	
Уровень магния, ммоль/л	0,82 $\pm$ 0,06	0,83 $\pm$ 0,02	0,84 $\pm$ 0,02
Уровень цинка, мкмоль/л	9,6 $\pm$ 0,2	12,9 $\pm$ 0,8	12,0 $\pm$ 0,6

Таблица 3

Концентрация ионов магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием

Показатель	Сыворотка крови		Фолликулярная жидкость	
	Уровень магния, ммоль/л	Уровень цинка, мкмоль/л	Уровень магния, ммоль/л	Уровень цинка, мкмоль/л
I подгруппа (n = 40)	0,82 $\pm$ 0,06	9,6 $\pm$ 0,2	0,83 $\pm$ 0,02**	7,2 $\pm$ 0,2***
II подгруппа (n = 35)	0,83 $\pm$ 0,02	12,9 $\pm$ 0,8	0,96 $\pm$ 0,03***	11,8 $\pm$ 0,2***

Примечание. Показатели сравнения концентрации Mg^{2+} и Zn^{2+} в сыворотке крови и фолликулярной жидкости статистически значимы, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

кисты. Установлена высокая частота поражения при диагностической гистероскопии на 7–12 день менструального цикла. По результатам микроморфологического исследования установлено, что у 27 (36,0%) — пролиферативный эндометрий, у 3 (6,2%) — полип эндометрия, у 12 (25,0%) — активная форма железистой гиперплазии эндометрия, у 45 (93,7%) — хронический эндометрит. Следует указать, что у 48 (64,0%) выявлено сочетание различной патологии эндометрия. Установлена прямая корреляционная зависимость частоты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с перенесенными инфекциями, передаваемыми половым путем, их тесная связь ($r = +0,42$, $p < 0,05$). Из анамнеза выявлена высокая частота хламидийной инфекции — 42 (56%), уреаплазменной инфекции — 15 (20,0%), что, по-видимому, обусловлено ранним сексуальным опытом и сексуальной активностью

($r = +0,32$, $p < 0,01$). При обследовании на перинатально-значимые инфекции в прегравидарной подготовке выявлено, что женщины достоверно чаще были носителями цитомегаловирусной инфекции — 71,9 $\pm$ 3,6 на 100 обследованных и вирусом простого герпеса 2-го типа — 68,7 $\pm$ 3,7 на 100 обследованных. Уровень ФСГ в раннюю фолликулярную фазу соответствовал 4–16 МЕ/л. Уровень АМГ варьировал от 0,5 до 15 нг/мл. До включения в исследование индекс массы тела женщин составлял 17,8–35 кг/м². Кроме того, в исследование не включали женщин, которые до этого перенесли пять и более неудачных циклов ЭКО подряд либо имели в анамнезе цикл с длительной (более 20 дней) стимуляцией гонадотропинами, цикл, прерванный вследствие отсутствия ответа на стимуляцию, а также женщины, перенесшие предшествующий цикл ЭКО с неудачей оплодотворения.

С целью выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани изучали фенотипические признаки НДСТ с применением шкалы Т. Милковско-Дмитриевой и А. Каркашева (1985), Т. Ю. Смольниковой (2003), Т. И. Кадуриной (2009). Нами учитывались главные и второстепенные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани [5]. При обследовании пациенток учитывалась степень выраженности фенотипических проявлений и клинической значимости согласно критериям степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани по Т. Ю. Смольниковой (2003), объединившей фенотипические особенности организма женщины и заболевания, свидетельствующие о слабости соединительной ткани, в три группы в зависимости от прогностической значимости признака: при сумме баллов до 9 — дисплазия соединительной ткани легкой степени, от 10 до 16 баллов — средней степени тяжести, от 17 и выше — тяжелой степени. Проводилось определение степени тяжести дисплазии соединительной ткани в соответствии с разработанными Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой (2009) шкалами значимости клинических маркеров: при сумме баллов до 12 — легкая степень дисплазии соединительной ткани, от 13 до 23 — умеренная степень, от 24 и более — тяжелая степень. Согласно критериям степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани по Т. Ю. Смольниковой (2003), объединившей фенотипические особенности организма, у 57 (76%) пациенток диагностирована НДСТ легкой степени, у 15 (20%) — средней степени, у 3 (4%) — тяжелой степени. Определяли степень тяжести дисплазии соединительной ткани в соответствии с разработанными Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой (2009) шкалами значимости клинических маркеров: 9 (12%) пациенток имели легкую степень, 21 (28%) — умеренную степень, 45 (60%) — выраженную степень НДСТ. У женщин была оценена частота встречаемости признаков НДСТ (табл. 1).

У пациенток с бесплодием выявлены наиболее часто встречающиеся признаки, которые составляют основу диспластического статуса — на первом ранговом месте — варикозное расширение вен нижних конечностей, на втором — деформация позвоночника, на третьем месте — патология стопы и органов зрения, на четвертом — гиперрастяжимость кожи, на пятом — гипермобильность суставов, на шестом — патоло-

гия зубов, на седьмом — переходящие суставные боли, на восьмом — грыжи различной локализации. У всех пациенток с бесплодием выявлены нарушения опорно-двигательного аппарата. У каждой второй патологии зрения и у каждой третьей патология сосудистой системы. В группе сравнения диагностирована патология зубов — у 5 (20%), патология зрения — у 3 (12%), у одной женщины (4%) — варикозное расширение вен нижних конечностей.

Таким образом, при сравнении клинической характеристики было выявлено, что каждая третья пациентка с НДСТ находилась в позднем репродуктивном возрасте, тогда как в группе сравнения большинство пациенток находятся в активном репродуктивном возрасте до 30 лет. По социальному положению, по уровню образования группы были сопоставимы. По характеру и становлению менструальной функции у женщин с НДСТ достоверно чаще выявлены альгодисменорея, хронические воспалительные заболевания органов малого таза. При анализе экстрагенитальной патологии следует отметить, что у пациенток с НДСТ достоверно чаще встречалась патология системы кровообращения и состояния сосудистой стенки, опорно-двигательного аппарата.

Группа наблюдения 75 пациенток с бесплодием на фоне НДСТ с разной степенью выраженности перед программой ЭКО была разделена на две подгруппы наблюдения: I подгруппа (n = 40) не получала лечение по поводу НДСТ, тогда как пациенткам II подгруппы (n = 35) проведена коррекция питания с учетом макро- и микроэлементов: магнием в дозе 1500 мг/сутки и цинком 20 мг/сутки в течение 30 дней до программы ЭКО, в программе ЭКО и до 20 недель беременности. Оротат магния 500 мг назначался в дозе по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 7 дней, с переходом на 1 таблетку 3 раза в сутки ежедневно. Препарат цинка — по 1 драже (10 мг) 2 раза в день натощак ежедневно.

В прегравидарной период мы изучили концентрацию магния и цинка в сыворотке крови в группах наблюдения (n = 75) и сравнения (n = 25) (табл. 2 и 3).

Нами выявлено, что при нормальном от 0,80 до 0,87 ммоль/л уровне магния и при нормальном от 12,5 до 13,4 мкмоль/л уровне цинка в сыворотке крови беременность наступила и была диагностирована на УЗИ.

Раннее дробление и характеристика качества эмбрионов

Таблица 4

Показатель	I группа (n = 40)	II группа (n = 35)	P
Полученные яйцеклетки	3,5 ± 0,6	5,0 ± 1,0	p > 0,05
Количество зрелых ооцитов	2,9 ± 0,3	4,8 ± 0,8	p < 0,05
Раннее дробление	3,3 ± 0,5	5,2 ± 0,3	p < 0,001
Количество аномальных оплодотворений	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,2	p > 0,05
Число эмбрионов на третьи сутки	1,7 ± 0,3	5,3 ± 0,2	p < 0,001
Высококачественные эмбрионы на пятые сутки	0,5 ± 0,2	4,0 ± 0,2	p < 0,001
Эмбрионы минимального качества на пятые сутки	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,08	p > 0,05

Клинические результаты переноса эмбрионов*

Таблица 5

Показатель	I группа (n = 32)	II группа (n = 35)
Частота имплантации (биохимическая беременность), %	25	51,4
Частота наступления беременности по данным УЗИ (клиническая беременность), %	12,5	42,8

Примечание. * проанализированы только результаты с переносом эмбрионов.

Всем пациенткам с бесплодием проводилась контролируемая стимуляция овуляции в протоколе с антагонистами: со второго дня менструального цикла пациентке вводили ЧМГ (Менопур Мультидоза) средняя доза 2000 МЕ, при достижении фолликулами средних размеров 14 мм для предотвращения паразитарного пика ЛГ назначен антагонист ГнРГ (Оргалутран, 0,25 мг) до введения овуляторной дозы ЧХГ. Стимуляция овуляции продолжалась в течение 10,1 ± 0,3 дня. Проводили индивидуальную коррекцию дозы в зависимости от роста фолликулов. При достижении не менее трех фолликулов диаметром 17 мм, для стимуляции окончательного созревания фолликулов, вводили подкожно хорионический гонадотропин альфа, 250 мкг (Овигон). Трансвагинальная аспирация фолликулов проводилась через 36 часов после введения триггера. В день трансвагинальной пункции фолликулов и забора ооцитов мы проводили биохимические исследования определения уровня ионов магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости; исследовали только ту фолликулярную жидкость, где после просмотра эмбриологом был обнаружен ооцит-кумуляный комплекс. Мы оценили влияние ионов магния и цинка на получаемые эмбрионы в программе экстракорпорального оплодотворения путем оценки качества ооцитов у пациенток с бесплодием (заявка на патент: регистрационный № 2016152622, 29.12.2016). Во время аспирации яйцеклеток оце-

нивали наличие кумулюсной массы. Яйцеклетки инкубировали по отдельности. Через 3 часа после получения яйцеклеток проводили ЭКО при помощи рутинного инсеминации ооцитов. Оплодотворение оценивали через 20 ± 1 ч, а качество эмбрионов — через 28 ± 1 час (1-й день), 68 ± 1 час (3-й день) и 120 ± 1 час (5 день) после инсеминации. Перенос одного или двух эмбрионов, удовлетворяющих хотя бы минимальным критериям качества, проводили на пятые сутки после получения яйцеклеток. Для поддержки лютеиновой фазы использовали микронизированный натуральный прогестерон в суточной дозе 600 мг интравагинально, начиная со дня переноса эмбриона до исследования на β-ХГЧ (12–13 сутки после переноса эмбриона). Главным критерием эффективности программы ЭКО служила частота наступления беременности, подтвержденная ультразвуковым исследованием — сердцебиением плода на сроке 6–7 недель.

Качество клеток, оплодотворение и развитие эмбрионов оценивалось под микроскопом в ЭКО-лаборатории. К морфологическим характеристикам ооцитов относятся: внешний вид кумулюса, зрелость ядра, внешний вид первого полярного тельца, наличие мейотического веретена деления, размер ооцита, характеристики цитоплазмы — грануляция, вакуоли [6, 9, 10].

Таким образом, при недостаточности концентрации магния в фолликулярной жидкости и повышении концентрации цинка в фолликулярной

жидкости по отношению к таковым в сыворотке крови у женщин с бесплодием в программах ЭКО, по-видимому, нарушается стабилизация структуры РНК, ее транспорта и синтеза белковых молекул, что приводит к нарушению деления клетки, скорости развития эмбриона и его гибели.

Началом развития эмбриона считается момент оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом, в результате чего образуется зигота. Спустя несколько часов наступает дробление — первый период эмбрионального развития человека. Большинство существующих систем оценки эмбрионов основаны на использовании комбинации скорости развития и нескольких морфологических показателей, например, числа клеток, фрагментации эмбриона и равномерности blastomeres. Общая характеристика эмбрионов была основана на оценке отдельных параметров его качества в разные моменты времени (табл. 4). Эмбрионы относили к высококачественным, если на третьи сутки они состояли из семи или более blastomeres, имеющих одинаковые размеры, на пятые сутки — из 16 и более blastomeres (blastocysta). Эмбрионам присваивали минимальное качество, при котором перенос эмбрионов возможен, если на пятые сутки они состояли из шестнадцати или более blastomeres без блока дробления (т.е. последнее деление должно было произойти в течение предшествующих 24 ч) и менее чем с 20% фрагментации [7]. В обеих группах переносили эмбрионы в полость матки на 5-й день.

Во время пункции фолликулов от каждой пациентки из первой и второй группах лечения было получено $3,5 \pm 0,6$ и $5,0 \pm 1,0$ яйцеклетки соответственно ($p > 0,05$). Достоверно чаще были получены зрелые ооциты во второй ($4,8 \pm 0,8$) в сравнении с первой ($2,9 \pm 0,3$) группой лечения. В результате оплодотворения раннее дробление зарегистрировано в обеих группах лечения, однако достоверно чаще во второй ($5,2 \pm 0,3$), чем в первой ($3,3 \pm 0,5$) ($p < 0,001$). Раннее дробление эмбриона служит хорошим прогностическим признаком, а считается, что при раннем дроблении эмбрионов частота их имплантации выше, чем при позднем дроблении. А также доказано, что медленное дробление отрицательно сказывается на развитии blastocysta и ее имплантации. Следует отметить, что число аномальных оплодотворений в обеих группах было примерно одинаковым. Общее число эмбрионов на тре-

тий сутки в I группе лечения составило $1,7 \pm 0,3$, что было значительно меньше, чем во II группе ($5,3 \pm 0,2$). Следует отметить, что в I группе лечения, в период от раннего дробления до третьих суток, развивалось только 50% эмбрионов, тогда как во II группе — 100%. Общее число высококачественных эмбрионов на пятые сутки в I группе лечения составило $0,5 \pm 0,2$, что было значительно меньше, чем во II группе лечения ($4,0 \pm 0,2$). Таким образом, ионы магния и цинка дают наибольшее количество зрелых ооцитов и частоту раннего дробления, что подтверждается результатами исследований.

Достоверно чаще были перенесены высококачественные эмбрионы только пациенткам ($n = 35$) II группы лечения. Тогда как в I группе лечения не было возможности выбора эмбриона: 10% ($n = 4$) пациенткам перенесены высококачественные эмбрионы, у 70% ($n = 28$) — эмбрионы минимального качества, у 20% ($n = 8$) пациенток перенос был отменен, вследствие остановки развития эмбрионов. Клинические результаты перенесенных эмбрионов приведены в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что частота имплантации и наступления беременности во II группе лечения была значительно выше, чем в I группе лечения (соответственно 51,4% по сравнению с 25% и 42,8% по сравнению с 12,5%). Таким образом, во II группе лечения всем пациенткам сделан перенос, частота имплантации в 2 раза выше, а также в 3,4 раза чаще частота наступления беременности, подтвержденная УЗИ, чем у пациенток I группы. Следует отметить, что в I группе только каждая вторая биохимическая беременность прогрессировала и была диагностирована на УЗИ, тогда как во II группе почти каждая биохимическая беременность прогрессировала и была диагностирована на УЗИ.

Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу:

1. В период прегравидарной подготовки необходимо выявлять женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани совместно с терапевтом, путем определения комплекса фенотипических маркеров несостоятельности соединительной ткани.
2. В период прегравидарной подготовки, даже при планировании самостоятельной беременности, необходимо у пациенток с НДСТ изучать концентрацию ионов магния и цинка в сыворотке крови. Проводить профилак-

тическое лечение НДСТ препаратами магния и цинка, что обеспечивает доступность, качество и эффективность медико-профилактических мероприятий у пациенток с НДСТ, а также оказывает существенное влияние на эффективность дородовой подготовки и повышает качество вынашивания беременности.

3. Всем пациенткам с НДСТ, имеющим женский фактор бесплодия, в программе ЭКО следует изучать концентрацию магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости, при снижении концентрации магния и цинка в фолликулярной жидкости проводить лечение, используя препараты магния и цинка в течение 30 дней до программы ЭКО, в программе ЭКО и до 20 недель беременности. ■

Литература

1. Корсак В. С. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. Спец. изд. мед. книг, 2015. 240 с.
2. Подзолкова Н. М., Колода Ю. А., Кузнецова И. В. Эндокринное бесплодие. От программируемого зачатия до экстракорпорального оплодотворения. М.: Изд: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 112 с.
3. Чурилина А. В., Москалюк О. Н., Чалая Л. Ф. и др. Роль магния в дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // Вопр. совр. пед. 2009; 4 (26): 44–46.
4. Groenink M., den Hartog A. W., Franken R. et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial // Eur. Heart J. 2013.
5. Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // Лечащий Врач. 2010. Т. 40. С. 10–16.
6. Ya R., Que E. L., O'Halloran T. V., Woodruff T. K. Zinc as a key meiotic cell-cycle regulator in the mammalian oocyte. In Zinc Signals in Cellular Functions and Disorders. Fukada, T., Kambe, T., Eds; Springer: Japan, 2014, 315–343.
7. James M. F. M. Magnesium in obstetrics // Best Pract. & Res. Clin. Obst. & Gyn. 2010; 3 (24): 327–337.
8. Громова О. А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани // Дисплазия соединит. ткани. 2008. № 1. С. 23–32.
9. Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников. 5-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 288 с.
10. Que E. L., Bleher R., Duncan F. E., Kong B. Y., Gleber S. C., Vogt S., Chen Si, Garwin S. A., Bayer A. R., Dravid V. P., Woodruff T. K., O'Halloran T. V. // Nature Chemistry. 2015, 7, 130–139.

Интегративный обзор доказательств эффективности антигомотоксического средства

Р. ван Хазелен

Международный институт интегративной медицины

(International Institute for Integrated Medicine (INTMEDI)), Кингстон, Великобритания

Резюме. Рассмотрены возможности применения гомеопатического лекарственного средства, применяемого в рамках биорегуляционной терапии, в качестве основной или адъювантной терапии при воспалительных заболеваниях различных органов и тканей, включая, в частности, заболевания опорно-двигательного аппарата (тендовагинит, бурсит, стилоидит, периартрит и т. д.), а также различные посттравматические состояния (послеоперационный отек мягких тканей, растяжение мышц и связок).

Ключевые слова: биорегуляционная терапия, воспалительные заболевания, посттравматические состояния.

Abstract. We considered use of homeopathic medicinal product applied according to bioregulatory principles derived from a homotoxicological approach, for the adjuvant or stand-alone treatment of inflammatory diseases of different organs and tissues, including, in particular, of the musculoskeletal system (tendovaginitis, bursitis, styloiditis, epicondylitis, periarthritis, etc.), and post-traumatic conditions (post-operative swelling of soft tissues, strains, sprains).

Keywords: bioregulatory therapy, inflammatory diseases, post-traumatic conditions.

Траумель® С представляет собой гомеопатическое лекарственное средство, применяемое в рамках биорегуляционной терапии.

Этот терапевтический подход основывается на принципах гомотоксикологии, поэтому Траумель® С и подобные средства также называют антигомотоксическими. Траумель® С — многокомпонентное средство, обладающее многоцелевым действием на воспалительно-иммунную сеть.

Он может использоваться в качестве основной или адъювантной терапии при воспалительных заболеваниях различных органов и тканей, включая, в частности, заболевания опорно-двигательного аппарата (тендовагинит, бурсит, стилоидит, периартрит и т. д.), а также различные посттравматические состояния (послеоперационный отек мягких тканей, растяжение мышц и связок).

Данные для настоящего обзора были получены из литературных источников, отобранных в ходе поиска в базах данных по ключевому слову «Траумель». Для анализа отбирались статьи, содержавшие слово «Траумель» в названии и/или аннотации и/или списке ключевых слов.

Целью данной работы было составление обзора доказательных данных в отношении эффективности применения средства Траумель® С по упомянутому выше основному зарегистрированному показанию. Исследования, изучавшие

применение Траумель® С по другим, отличным от зарегистрированных, показаниям, были исключены из анализа.

Методы исследования

При составлении данного обзора имеющиеся по Траумель® С данные мы анализировали с использованием интегративного подхода, то есть смешанными методами. Анализ включал как определение уровня доказательности данных с использованием иерархической системы оценки, так и оценку данных неиерархическими методами.

Для определения уровня доказательности данных каждое анализируемое исследование оценивали, применяя категорию «Терапевтическая польза вмешательства» шкалы уровня доказательности данных Оксфордского центра доказательной медицины (ОСЕВМ) версии 2011 г. [1].

В рамках неиерархической классификации мы использовали категории так называемой «мозаики доказательств», представленной на рис. 1. Основой подхода «мозаики доказательств» [2] является метафорическое представление различных методов исследований, с их сильными и слабыми сторонами, в качестве элементов одной мозаики, каждый из которых вносит свой вклад в доказательную базу.

Результаты исследования

Нами было отобрано 22 работы, включая три обзорных статьи авторов Schneider [3], Muller-Lobnitz [4] и Speed [5]; шесть клинических исследований авторов Zell [6, 7], Thiel [8,



Рис. 1. Мозаика доказательств

9], Böhmer [10], Arora [11], Gonzalez de Vega [12] и Lozada [13, 14], семь проспективных когортных исследований авторов Zenner [15, 16], Weiser [17, 18], Ludwig [19], Birnesser [20] и Schneider [21, 22]; семь публикаций из области фундаментальных исследований, выполненных Conforti [23, 24], Enbergs [25], Lussignoli [26], Heine [27], Porozov [28], Seilheimer [29] и St. Laurent [30].

Четыре из отобранных при поиске исследования не были включены в анализ, поскольку в них отсутствовали данные оригинальных научных исследований [31–34].

В табл. представлены основные характеристики включенных в анализ научных работ с оценками уровня доказательности данных по шкале ОСЕВМ.

Как видно из табл., терапевтическая польза применения Траумель® С под-

Обзор основных характеристик включенных в анализ исследований по теме применения Траумель® С и их оценки по шкале уровня

Дизайн исследования	Первый автор (год публикации)	Цель	Показания	Исследуемые лекарственные формы и схема лечения	Количество включенных/проанализированных пациентов ^b
1	2	3	4	5	6
Проспективное когортное исследование	Zenner (1992) [16]	Оценка эффективности и безопасности инъекций Траумель® С в обычной клинической практике	Различные состояния дегенеративной, травматической или воспалительной природы	Инъекции средства Траумель® С в различной дозировке	3241
Проспективное когортное исследование	Zenner (1994) [15]	Оценка эффективности и безопасности инъекций Траумель® С в обычной клинической практике	Растяжения связок, ревматизм мягких тканей, остеоартроз	Инъекции препарата Траумель® С в различной дозировке	3422
Проспективное когортное исследование	Weiser (1996) [18], Zenner (репринт 1997) [17]	Оценка эффективности и безопасности Траумель® С в виде капель и таблеток в условиях клинической практики	Ушибы, растяжения, кровоизлияния, остеоартроз и ревматизм мягких тканей	Траумель® С, капли и таблетки, в различной дозировке	1359
Проспективное когортное исследование	Ludwig (2001) [19]	Оценка эффективности и безопасности мази Траумель® С при повседневном использовании у детей	Ушибы, растяжения, гематомы и вывихи	Мазь Траумель® С в различной дозировке	157
Проспективное когортное исследование	Birnesser (2004) [20]	Сравнение эффективности лечения с использованием Траумель® С (инъекции) со стандартной терапией НПВС у пациентов с эпикондилитом	Пациенты с диагностированным эпикондилитом	Инъекции средства Траумель® С в различной дозировке Инъекции НПВС в различной дозировке курсом до 2 недель	184
Проспективное когортное исследование	Schneider (2005) [22]	Сравнение эффективности лечения с использованием Траумель® С, мази, с терапией гелем диклофенака у пациентов с тендинопатиями	Пациенты с тендинопатиями различной этиологии	Мазь Траумель® С в различной дозировке курсом до 28 суток	357
Проспективное когортное исследование	Schneider (2008) [21]	Оценка эффективности и безопасности Траумель® С при лечении травм и повреждений по сравнению с традиционными методами	Растяжения связок и мышц, ушибы голеностопного сустава, коленей и кистей рук	Траумель® С в различной дозировке и лекарственных формах	133

Таблица

доказательности данных

Оценка исходов	Результаты	Основной(ые) вывод(ы) авторов	Уровень доказательности в отношении терапевтической пользы применения препарата по шкале ОСЕВМ
7	8	9	10
5-балльная шкала оценки исходов от «очень хорошо» до «ухудшение» Любые нежелательные эффекты	Наиболее часто средство использовалось при лечении остеоартроза, растяжений связок и ревматических заболеваний мягких тканей Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 79% случаев 19 сообщений о нежелательных эффектах, среди которых преобладали покраснение/раздражение кожи в месте инъекции, серьезных нежелательных явлений не зафиксировано	Траумель® С в виде инъекций может использоваться для лечения различных последствий травм, а также воспалительных и дегенеративных процессов в костно-мышечной системе и является вариантом терапии с низким уровнем риска	3
5-балльная шкала оценки исходов от «очень хорошо» до «ухудшение» Любые нежелательные эффекты	Наиболее часто Траумель® С назначался при растяжении связок, далее по частоте следовали остеоартрит, гематома и различные ревматические заболевания мягких тканей Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 87% случаев 13 сообщений о нежелательных эффектах, среди которых преобладали местные кожные реакции, 3 случая более тяжелых аллергических реакций, ставших причиной прекращения лечения	Траумель® С в виде мази может использоваться для лечения различных последствий травм, а также воспалительных и дегенеративных процессов в костно-мышечной системе и является вариантом терапии с низким уровнем риска	3
5-балльная шкала оценки исходов от «очень хорошо» до «ухудшение» Любые нежелательные эффекты	Среди острых травм наиболее часто препарат назначали при растяжениях связок, кровоподтеках и посттравматических гематомах. Среди воспалительных/дегенеративных состояний преобладали остеоартроз и различные ревматические заболевания мягких тканей Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 80% случаев Нежелательных эффектов не наблюдалось Приблизительно две трети пациентов получали адъювантное медикаментозное или немедикаментозное лечение	Траумель® С в таблетках или в виде раствора для приема внутрь обладает хорошей переносимостью и может применяться для лечения различных последствий травм, а также воспалительных и дегенеративных процессов в костно-мышечной системе. Хотя Траумель® С может назначаться в качестве монотерапии, он также прекрасно подходит для комбинированной терапии с другими лекарственными препаратами по причине отсутствия лекарственных взаимодействий	3
5-балльная шкала оценки исходов от «очень хорошо» до «ухудшение» Любые нежелательные эффекты	По частоте среди показаний преобладали ушибы, растяжения, гематомы и вывихи Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 97% случаев Нежелательных эффектов не наблюдалось	Траумель® С является эффективным средством как при тупых травмах, так и при повреждениях мышц, суставов и мягких тканей различной этиологии	3
Оценка боли при надавливании, боли при движении, боли в состоянии покоя по 5-балльной шкале (от «боль отсутствует» до «выраженная боль») после 1- или 2-недельного курса лечения Оценка разгибательной/вращательной подвижности суставов по 4-балльной шкале (от нормальной до серьезных нарушений) Тест не меньшей эффективности (левая граница 97,5% доверительного интервала для разности между значениями экспериментальной и контрольной групп не пересекает отметку –0,4 для показателей оценки боли и –0,3 для показателей подвижности суставов) по прошествии 2 недель Переносимость	Для Траумель® С, мази, была показана эквивалентная (не меньшая) эффективность по сравнению с НПВС по всем исследуемым показателям, а также статистически значимое превосходство над НПВС по показателям улучшения боли в покое, разгибательной и вращательной подвижности суставов В группе Траумель® С сообщения о нежелательных эффектах отсутствовали (для сравнения: 3 случая в группе НПВС)	Траумель® С обладает хорошей переносимостью и может использоваться в качестве альтернативы НПВС для симптоматического лечения эпикондилита	3
Оценка боли при надавливании, боли в состоянии покоя и боли при движении по 4-балльной шкале (от «боль отсутствует» до «выраженная боль») Подвижность (пронация/супинация, сгибание/разгибание, отведение/приведение) по 4-балльной шкале (от «боль отсутствует» до «выраженная боль») Время до первого симптоматического улучшения Тест не меньшей эффективности (левая граница одностороннего 95% доверительного интервала для разности между значениями экспериментальной и контрольной групп не пересекает отметку –0,5)	Мазь Траумель® С не уступала по эффективности гелю диклофенака по всем оцениваемым параметрам Имела место статистическая коррекция по измеряемым ковариантам В группе Траумель® С сообщения о нежелательных эффектах отсутствовали (для сравнения: 1 случай в группе диклофенака)	Траумель® С показал хорошую переносимость и не меньшую эффективность по сравнению с традиционно применяемым гелем НПВС	3
Первичный: степень разрешения основных и вторичных симптомов по окончании периода наблюдения (максимум 3 месяца) Время до первого симптоматического улучшения Исход терапии, оцениваемый лечащим врачом	Степень разрешения и время до разрешения симптомов были сравнимыми в экспериментальной и контрольной группах Нежелательные явления в группе Траумель® С отсутствовали (для сравнения: 6 случаев нежелательных явлений от легкой до средней степени тяжести в контрольной группе)	Данное исследование подтверждает широкую клиническую эффективность Траумель® С при лечении острых повреждений и травм	3

Обзор основных характеристик включенных в анализ исследований по теме применения Траумель® С и их оценки по шкале уровня

1	2	3	4	5	6
Рандомизированное клиническое испытание с контролем плацебо	Zell (1988; оригинальная публикация на немецком языке) [7] (1989; перевод публикации на английский язык) [6]	Исследование эффективности Траумель® С в виде мази при лечении растяжения связок голеностопного сустава	Растяжение связок голеностопного сустава в остром периоде	Траумель® С, мазь, 10–12 г с наложением компрессионного биндажа в 1-е, 3-е, 5-е, 8-е, 10-е, 12-е и 14-е сутки	73
Рандомизированное клиническое испытание с контролем плацебо	Thiel (1991; оригинальная публикация на немецком языке) [9] (1994; перевод публикации на английский язык) [8]	Исследование эффективности внутрисуставных инъекций Траумель® С при лечении выпота в коленном суставе	Посттравматический геморрагический выпот в коленном суставе	Траумель® С, внутрисуставные инъекции, 2 мл/сутки в 1-е, 4-е и 8-е сутки	80
Рандомизированное клиническое испытание с контролем плацебо	Bohmer (1992) [10]	Исследование эффективности мази Траумель® С при лечении различных острых спортивных повреждений	Ушибы, растяжения	Траумель® С, мазь, 6–10 г дважды в сутки в течение 15 суток Траумель® С минус (рецептура из 6 компонентов), мазь	102
Клиническое испытание фазы 1	Arora (2000) [11]	Исследование безопасности Траумель С при приеме внутрь у здоровых добровольцев	Не применимо	Траумель® С, таблетки, 3 раза в сутки в течение 28 суток	20
Рандомизированное клиническое испытание с активным контролем	Gonzalez de Vega (публикация статьи: 2013; аннотация для конференции: 2012) [12, 35]	Сравнение эффективности Траумель® С в лекарственной форме для местного применения с гелем диклофенака местного применения при лечении острого растяжения связок голеностопного сустава	Острое одностороннее растяжение боковых связок голеностопного сустава	Траумель® С, мазь, Траумель® С, гель или 1%-й гель диклофенака, по 2 г трижды в сутки, курсом продолжительностью до 14 суток	449
Рандомизированное двойное слепое клиническое испытание с контролем плацебо	Lozada (2014, 2015) [14, 13] (аннотации)	Исследование эффективности внутрисуставных инъекций Траумель® С и Цель Т у пациентов с остеоартрозом коленного сустава	Хронический остеоартроз коленного сустава от средней до тяжелой степени тяжести	Внутрисуставные инъекции Траумель® С и Цель Т каждые 3 недели в течение 17-недельного периода наблюдения	232

Таблица

доказательности данных (продолжение)

7	8	9	10
Первичный: угол полного разгибания/сгибания поврежденного голеностопного сустава по сравнению с таковым здорового сустава Лечение считалось успешным, если разница между углами разгибания/сгибания поврежденной и здоровой конечностей спустя 10 суток уменьшалась до 10 градусов или меньше Вторичные: величина голеностопного угла при инверсии (супинации); боль при движении	Процент успешных исходов лечения в группе Траумель® С был значимо выше (52%) такового в группе плацебо (25%) Количество пациентов, по окончании лечения сообщивших об отсутствии боли при движении, в группе Траумель® С было значимо выше (85%) такового в группе плацебо (36%) Количество случаев, когда разница голеностопных углов при супинации между поврежденной и здоровой конечностями спустя 10 суток уменьшилась до 7 градусов или меньше, в группе Траумель® С было значимо выше (75%) такового в группе плацебо (56%)	Улучшение состояния на 10-е сутки у пациентов группы Траумель® С было достоверно более значительным по сравнению с группой плацебо	2
Разница углов полного разгибания/сгибания между поврежденным и здоровым коленным суставом (лечение считается успешным при показателе ≤ 10 градусов) Разница в обхвате между поврежденным и здоровым коленным суставом (лечение считается успешным при показателе ≤ 0,5 см) Боль в состоянии покоя, при движении и надавливании (по 3-балльной шкале) Количество и характер синовиальной жидкости, при пункции колена	Процент успешных исходов в отношении улучшения подвижности и снижения обхвата коленного сустава на 8-е сутки в группе Траумель® С был значимо выше (65%) такового в группе плацебо Суммарный балл показателей боли в группе Траумель® С был значимо ниже такового в группе плацебо В группе Траумель® С наблюдалось более быстрое разрешение геморрагического выпота в колене по сравнению с группой плацебо	Траумель® С в виде инъекций показал более высокую эффективность по сравнению с инъекциями солевого раствора	2
Первичный: уменьшение отека и снижение наджошной температуры Повышение величины максимально развиваемого мышечного усилия Уменьшение показателя интенсивности боли Время до возобновления тренировок Общая эффективность (по оценке пациента и лечащего врача)	Приведенные результаты основываются на данных, полученных с двумя группами, получавшими Траумель® С и плацебо, по 34 пациента каждая По сравнению с плацебо для Траумель® С была показана более высокая (но статистически недостоверная) эффективность в уменьшении отека Снижение наджошной температуры в обеих группах было сравнимым Величина максимального мышечного усилия на 15-е сутки в группе Траумель® С была выше таковой в группе плацебо У пациентов группы Траумель® С наблюдалось более значительное снижение интенсивности боли как на 5-е, так и на 15-е сутки, по сравнению с группой плацебо Пациенты, получавшие Траумель® С, смогли быстрее возобновить тренировки по сравнению с группой плацебо Общая эффективность лечения по оценке врача и по оценке пациентов в группе Траумель® С превосходила таковую в группе плацебо Переносимость терапии была сравнимой (хорошей) в обеих группах	Результаты данного исследования положительные и хорошо согласуются с результатами других исследований	2
Любые клинические симптомы Развернутый клинический анализ крови, печеночный профиль, биохимический анализ сыворотки крови, время кровотечения, время коагуляции, ЖК-кровотечения (посредством анализа кала на скрытую кровь) в период наблюдения по сравнению с исходными значениями	Все наблюдаемые нежелательные явления были от легкой до средней степени тяжести и разрешались самопроизвольно, несмотря на продолжающуюся терапию Траумель® С Отсутствие изменений лабораторных показателей	Траумель® С обладает хорошей переносимостью и безопасен при применении у здоровых лиц Отсутствие значимых гастроинтестинальных симптомов или токсичности Траумель® С может применяться в качестве терапевтической альтернативы для пациентов с высоким риском кровотечений, связанным с применением НПВС	3
Первичный: изменения максимальной выраженности боли в области голеностопного сустава (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) и количества баллов опросника FAAM (Foot and Ankle Ability Measure), зафиксированные на 7-е сутки по отношению к исходному уровню Анализ не меньшей эффективности: нижняя граница 97,5% доверительного интервала не пересекает отметки предположительно установленной границы меньшей эффективности, равной 0,4 Вторичные: оценки по ВАШ и FAAM в различные моменты времени, оценка по спортивной подшкале FAAM, выраженность отека, общая оценка эффективности лечения	Граница 97,5% доверительного интервала, рассчитываемого по данным каждого посещения в течение основного периода лечения, ни в одном случае не опустилась ниже предположительно установленной границы меньшей эффективности, равной 0,4 О возможно связанных с лечением нежелательных явлениях сообщили 3% (Траумель® С мазь), 2% (Траумель® С гель) и 2% (гель диклофенака) пациентов исследуемых групп. Большинство нежелательных явлений было от легкой до средней степени тяжести Серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было	Данное исследование подтвердило не меньшую эффективность как геля, так и мази Траумель® С в сравнении с 1%-м гелем диклофенака в отношении уменьшения выраженности боли и восстановления нормального функционального состояния сустава у пациентов в острый период растяжения связок голеностопного сустава легкой и средней степени тяжести Терапия Траумель® С является перспективным вариантом лечения острых растяжений связок голеностопного сустава и альтернативой использованию диклофенака местного применения	2
Первичный: подшкала боли при остеоартрозе опросника WOMAC Вторичные: общий балл WOMAC, оценки по подшкалам скованности и двигательной функции, изменение выраженности боли после прохождения расстояния 50 футов, общая оценка терапии пациентом и лечащим врачом	Инъекции Траумель® С и Цель Т статистически значимо превосходили инъекции солевого раствора по эффективности в уменьшении выраженности боли (оценка по подшкале боли WOMAC) с 15-х по 99-е сутки исследования, за исключением 29-х суток (различия, близкие к статистически значимым) Результаты теста на прохождение дистанции в 50 футов у пациентов, получавших Траумель® С + Цель Т, были лучше таковых контрольной группы (солевой раствор) Общий балл WOMAC и оценки по подшкалам скованности и двигательной функции изменялись с той же тенденцией, что и показатель выраженности боли по подшкале боли WOMAC Большинство нежелательных явлений были слабыми по интенсивности и не связанными с лечением. Связанных с лечением нежелательных явлений зафиксировано не было	У пациентов, получавших инъекции Траумель® С + Цель Т, наблюдалось статистически достоверное и клинически значимое уменьшение выраженности боли в период с 15-х по 99-е сутки исследования по сравнению с группой плацебо Инъекции Траумель® С + Цель Т являются безопасным и эффективным методом лечения остеоартроза коленного сустава от средней до тяжелой степени выраженности	2

Обзор основных характеристик включенных в анализ исследований по теме применения Траумель® С и их оценки по шкале уровня

1	2	3	4	5	6
Обзорная статья касательно применения Траумель® С и роли отдельных его компонентов	Schneider (2011) [3]	Обзор данных о применении Траумель® С и его компонентов для лечения острых повреждений опорно-двигательного аппарата	Острые повреждения опорно-двигательного аппарата, такие как мышечные растяжения, растяжения связок, тендинопатии и стрессовые переломы	Траумель® С в различной дозировке и лекарственных формах	9017 ^b (суммарное количество пациентов, получавших лечение Траумель® С, во всех исследованиях)
Обзорная статья на тему клинической эффективности Траумель® С и его компонентов	Muller-Lobnitz (2011) [4]	Обзор эффективности применения Траумель® С и его компонентов по зарегистрированным показаниям	Зарегистрированные показания: острые спортивные травмы, эпикондилит, тендиноз, ревматоидный артрит	Траумель® С в различной дозировке и лекарственных формах	9186 ^b
Обзорная статья о лечении заболеваний мягких тканей и роли Траумель® С	Speed (2014) [5]	Обзор основных сложностей в купировании боли при лечении заболеваний мягких тканей и использования Траумель® С в качестве многоцелевой терапии	Острые и хронические/рецидивирующие заболевания мягких тканей	Траумель® С в различной дозировке и лекарственных формах	495 ^b (суммарное количество пациентов, получавших лечение Траумель® С, во всех исследованиях)
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	Conforti (1997) [24]; Conforti (1998; статья на немецком языке, включающая данные исследования 1997 года) [23]	Изучение влияния Траумель® С на образование супероксид-аниона и адгезию тромбоцитов	<i>In vivo</i> : модель адьювантного артрита или каррагинанового отека у крыс <i>In vitro</i> : на нейтрофилах	<i>In vivo</i> : Траумель® С, внутримышечные инъекции <i>In vitro</i> : Траумель® С, раствор	Не применимо
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vitro</i>	Enbergs (1998) [25]	Изучение влияния Траумель® С на активность фагоцитов и лимфоцитов	Не применимо	Не применимо	Не применимо
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vivo</i>	Lussignoli (1999)	Изучение эффектов Траумель® С при травматическом кровоизлиянии	Смоделированный введенном гомологичной крови отек задней лапки у крыс линии Sprer-Доули (Sprague-Dawley)	Траумель® С плюс его отдельные компоненты: за 1 час до или через 30 минут после моделирования отека	Не применимо
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vitro ex vivo</i>	Heine (2002) [27]	Исследование противовоспалительного действия Траумель® С	Не применимо	Траумель® С, по 15 капель трижды в сутки на протяжении 14 дней у пациентов с ревматоидным артритом	Не применимо
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vitro</i>	Porozov (2004) [28]	Исследование действия Траумель® С на активность Т-лимфоцитов и моноцитов человека в состоянии покоя и активированном состоянии, а также на функцию эпителиальных клеток кишечника	Не применимо	Траумель С	Не применимо

Таблица

доказательности данных (продолжение)

7	8	9	10
Анализ литературных данных касательно механизмов противовоспалительного действия отдельных компонентов Траумель® С Описательный обзор данных о различных эффектах препарата, полученных в ходе клинических и обсервационных исследований	Основные работы, изучавшие действие Траумель® С и его компонентов, обсуждаются в контексте (пато)физиологии воспаления В статье представлен обзор и обсуждение отобранных рандомизированных клинических испытаний (3) и нерандомизированных обсервационных исследований (6) Оценка и обсуждение данных о безопасности применения препарата, приведенных во всех анализируемых статьях	Имеется постоянно растущая доказательная база эффективности Траумель® С как при его применении в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими видами медикаментозного или немедикаментозного лечения Необходимо проведение большего количества рандомизированных контролируемых исследований Траумель® С обладает хорошей переносимостью Понимание возможного механизма действия Траумель® С становится более глубоким, в особенности в отношении его воздействия на функции клеток иммунной системы Траумель® С может являться приемлемой альтернативой НПВС в качестве противовоспалительного и болеутоляющего средства	Не применимо
Систематический поиск публикаций исследований, проведенных с Траумель® С Качество рандомизированных контролируемых исследований оценивалось по шкале Джадада Описательный обзор отобранных исследований Описательный обзор отобранных клинических исследований эффективности компонентов Траумель® С при использовании в рамках фитотерапии и при разбавлении до микро- и ультранизкой дозировки	Представлены имеющиеся на тот момент доказательства клинической эффективности и безопасности Траумель® С и его компонентов Детализированы механизмы биорегуляторного, иммуномодулирующего и противовоспалительного действия Траумель® С	Эффективность и превосходный профиль безопасности Траумель® С позволяют отнести его к препаратам первого выбора при лечении травм и спортивных повреждений	Не применимо
Литературный обзор патофизиологии и методов лечения повреждений мягких тканей, включая обсуждение возможностей и ограничений терапии НПВС Описательный обзор доказательных данных клинических исследований	Проанализированы польза и риск применения НПВС для купирования боли Обсуждаются риски болеутоляющей терапии в долгосрочной перспективе Представлены аргументы в пользу многоцелевого подхода при лечении воспаления в рамках болеутоляющей терапии Описательный обзор 5 РКИ, проведенных с Траумель® С	Предложен алгоритм надлежащего применения Траумель® С в клинической практике, разработанный группой международных экспертов Траумель® С дает возможность другого подхода к лечению воспаления и сопутствующего болевого синдрома	Не применимо
<i>In vivo</i> : отек, как следствие острого и хронического воспалительного процесса <i>In vitro</i> : адгезия нейтрофилов и образование супероксид-аниона; адгезия тромбоцитов	Значимого угнетения каких-либо клеточных функций в модели <i>in vitro</i> не наблюдали Применение Траумель® С приводило к уменьшению каррагинанового отека только при локальном применении препарата В модели адьювантного артрита применение Траумель® С не вызывало значимого снижения симптомов	Траумель уменьшает развитие местного отека Действие Траумель® С отличается от действия традиционных противовоспалительных средств По-видимому, Траумель® С ингибирует острый воспалительный процесс локально	5
Измерение активности фагоцитов цельной крови человека методом хемилюминесценции Измерение активности и пролиферации лимфоцитов при помощи МТТ-теста	Результаты измерения фагоцитарной активности показали примечательное и высокозначимое стимулирующее действие Траумель® С на фагоцитоз МТТ-тест продемонстрировал, что действие Траумель® С на активность лимфоцитов было преимущественно стимулирующим, однако не слишком выраженным и не зависящим от дозы	Установленный выраженный эффект Траумель® С в отношении фагоцитоза позволяет предположить, что данный препарат обладает иммуностимулирующим действием Влияние Траумель® С на активность лимфоцитов было не таким выраженным и менее стойким	5
Объем отека Уровень ИЛ-6 в сыворотке	Применение Траумель® С приводило к более быстрому уменьшению отека по сравнению с солевым раствором Данные результаты наблюдали в обеих экспериментальных ситуациях (введение за 1 час до или через 30 минут после моделирования отека) Траумель® С вызывал значимое уменьшение выработки ИЛ-6 по сравнению с солевым раствором	Действие Траумель® С, вероятно, обусловлено скорее стимуляцией процесса выздоровления, чем подавлением развития отека По-видимому, имеет место еще не до конца изученное синергическое действие компонентов Траумель® С	5
Оценка влияния препарата на выработку трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-β) по изменению уровня содержания Тх3-лимфоцитов в крови после лечения Траумель® С у 10 пациентов с ревматоидным артритом на ранней стадии	У 7 из 10 пациентов зафиксировано умеренное или значительное повышение числа Тх3 в крови после лечения	Авторы предлагают возможный механизм действия (названный иммунологической вспомогательной реакцией) антигомотоксических препаратов, запускающих восстановление нормальной иммунологической толерантности посредством активации клеток Тх3	5
Пролиферация Т-клеток и моноцитов Изменение уровня медиаторов воспаления: ИЛ-1β (в эпителиальных клетках кишечника), ФНО-α (вырабатываемого Т-клетками) и ИЛ-8 (вырабатываемого моноцитами) за период 24–72 ч	Траумель® С ингибировал секрецию всех трех медиаторов воспаления как в клетках в состоянии покоя, так и в активированном состоянии Выраженность эффекта, по всей видимости, находится в обратной зависимости от дозы (препарат в более низком разведении провоцировал более сильное ингибирование) Применение Траумель® С не влияло на пролиферацию Т-лимфоцитов и моноцитов	Применение Траумель® С не приводит к угнетению активности иммунных клеток, препарат не обладает прямым токсическим эффектом Обратная зависимость выраженности эффекта от дозы позволяет предположить, что Траумель® С обладает иммуномодулирующим действием	5

Обзор основных характеристик включенных в анализ исследований по теме применения Траумель® С и их оценки по шкале уровня

1	2	3	4	5	6
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vitro</i>	Seilheimer (2009) [29]	Исследование воздействия Траумель® С на хондроциты и активность матриксной металлопротеиназы человека	Не применимо	Траумель® С	Не применимо
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vivo</i>	St. Laurent (2013) [30]	Анализ ранее неизвестных и клинически релевантных модификаций транскриптома в нескольких временных точках процесса ранозаживления	Не применимо	Траумель® С в высокой и низкой дозировке	Не применимо

Примечание. ^a Оценка уровня доказательности данных по шкале уровня доказательности данных OCEBM [1]; ^b количество пациентов, указанных при

харак

тверждается исследованиями со следующими уровнями доказательности данных: шесть клинических исследований, оцененных как исследования 2-го уровня доказательности; семь обсервационных исследований — 3-го уровня и семь фундаментальных исследований — 5-го уровня. Три обзорные статьи, приведенные в табл., не смогли достичь 1-го уровня доказательности, поскольку ни один из обзоров не был систематическим и, следовательно, не соответствовал критерию 1-го уровня доказательности

В табл. представлены исследования, изучавшие действие Траумель® С как при местном, так и пероральном применении, а также при инъекционном введении. Спектр показаний включает острые растяжения связок и мышц, кровоподтеки, такие ревматические заболевания мягких тканей, как эпикондилит, тендинит, бурсит и т. д., а также хронические дегенеративные заболевания, такие как остеоартроз и ревматоидный артрит. В широком смысле можно выделить три группы показаний: острые повреждения, ревматические заболевания мягких тканей и хронические дегенеративные ревматические заболевания.

В четырех из шести исследований 2-го уровня доказательности изучалось применение Траумель® С при острых травмах (в трех — при растяжениях связок, ушибах, в одном — при лечении посттравматического геморрагического выпота в коленном суставе). В еще одной работе исследовалось применение препарата у пациентов с остеоартрозом. Последнее из шести исследований представляло собой клиническое испытание 1-й фазы, в котором изучалась безопасность Траумель® С при пероральном введении.

В исследованиях, проведенных Zell [6, 7] и Gonzalez de Vega [12], анализировали

эффект от применения Траумель® С у пациентов с растяжением связок голеностопного сустава в остром периоде, в качестве контроля использовались плацебо (Zell) или активный контроль (Gonzalez de Vega). В исследование с контролем плацебо, проведенное Bohmer и соавт. [10], были включены пациенты с различными спортивными травмами, а не только с растяжением связок голеностопного сустава. В работе Thiel и соавт. [8, 9] представлены результаты применения Траумель® С при лечении посттравматического геморрагического выпота в коленном суставе, продемонстрировавшие объективное превосходство препарата над плацебо в условиях строго «слепого» эксперимента. Исследование Lozada и соавт. [13, 14] продемонстрировало превосходящую эффективность Траумель® С в комбинации с Цель Т по сравнению с неотличимым плацебо при лечении остеоартроза коленного сустава. Для оценки исходов авторами использовалась многократно валидированная шкала исходов. Клиническое испытание 1-й фазы Aroga [11] подтвердило безопасность перорального применения Траумель® С у здоровых лиц.

Для семи обсервационных когортных исследований был определен 3-й уровень доказательности. Три из них представляли собой масштабные, проспективные когортные исследования и включали три типа показаний. Два когортных исследования были проведены с пациентами с острыми растяжениями и ушибами, еще две работы были посвящены изучению действия Траумель® С у пациентов с ревматизмом мягких тканей (эпикондилит и тендинит). Эти работы продемонстрировали, что применение различных лекарственных форм Траумель® С в условиях обычной клинической практики является эффективным и безопасным.

Кроме того, было проанализировано семь доклинических испытаний (4 исследования *in vitro* и 3 — *in vivo*) 5-го уровня доказательности. Результаты большинства этих исследований свидетельствуют о том, что Траумель® С с его многокомпонентной рецептурой обладает многоцелевым иммуномодулирующим действием. Результаты различных исследований *in vitro* и *in vivo* подтверждают, что Траумель® С обладает противовоспалительным — или скорее «регулирующим воспаление» — действием, не оказывая влияния на путь синтеза простагландинов, что свидетельствует (и дополнительно подтверждает клинические данные) о том, что Траумель® С может применяться в качестве безопасной альтернативы НПВС. Одно из исследований *in vitro*, проведенное Seilheimer и соавт. [29] на культуре хондроцитов, показало, что Траумель® С, вероятно, ингибирует активность металлопротеиназ, участвующих в механизмах разрушения суставов в ходе патологического процесса. Heine и соавт. [27] в исследовании *in vitro ex-vivo* получили данные, позволяющие предположить, что Траумель® С может играть роль в восстановлении нормальной иммунологической толерантности организма у пациентов с ревматоидным артритом. Инновационное исследование *in vivo* St. Laurent и соавт. [30], проведенное на модели ранозаживления и включавшее высокоскоростной скрининг транскриптома, подтвердило влияние Траумель® С на экспрессию генов факторов роста и белков пути тканевой регенерации в воспалительном каскаде.

В заключение следует отметить, что имеется довольно широкий спектр доказательных данных 2-го уровня доказательности, свидетельствующих в пользу эффективности Траумель® С при лечении острых растяжений, а также некоторые данные исследований 2-го уровня

Таблица

доказательности данных (продолжение)

7	8	9	10
Пролиферация и жизнеспособность хондроцитов (оценка по включению 3Н-тимидина и при помощи МТТ-теста) Функциональная активность хондроцитов (измерение уровня сульфатированного гликозаминогликана при помощи окрашивания диметиленовым синим) Активность матриксной металлопротеиназы (ММП) человека (хромогенный тест)	Добавление Траумель® С усиливало вызываемую добавлением ТФР-β пролиферацию клеток, однако не влияло на естественную пролиферацию хондроцитов Траумель® С увеличивал жизнеспособность хондроцитов (в дифференцированном состоянии) и стимулировал биосинтез сульфатированных гликозаминогликанов Траумель® С селективно ингибировал некоторые ММП (например, ММП-13), однако не влиял на активность остальных ММП (ММП-2, 3 и 9)	Траумель® С способствовал дифференцировке хондроцитов Траумель® С ингибировал активность ММП-13, принимающей участие в механизме патологического разрушения суставов, и, следовательно, данный препарат может косвенно влиять на процесс дегенерации хряща, замедляя его	5
Транскриптомный анализ образцов отобранных в период с 12-го по 192-й час после повреждения тканей с использованием высокоскоростного глубокого секвенирования РНК по методу Helicos Различные виды анализа, включая набор системно-биологических анализов	Применение Траумель® С приводило к изменениям экспрессии генов белков ТФР-β-пути и ассоциированных белков внеклеточного матрикса Препарат влиял на экспрессию генов факторов роста и белков тканевой регенерации	Траумель® С вызывал широкий спектр транскриптомных изменений на протяжении ранозаживления Данные результаты позволяют предположить, что Траумель® С может использоваться в качестве многоцелевого лекарственного средства природного происхождения при лечении воспалительных заболеваний	5

Характеристике обзорных статей, может включать определенное число пациентов других приведенных в табл. исследований.

ня доказательности, показавшие, что применение Траумель® С может быть целесообразным при лечении острых травм и остеоартроза коленного сустава. Кроме того, эффективность Траумель® С при лечении острых растяжений связок подтверждается пятью когортными исследованиями 3-го уровня доказательности.

Доказательная база эффективности Траумель® С при лечении ревматизма мягких тканей является более слабой и включает лишь два сравнительных когортных исследования 3-го уровня доказательности. Следует также упомянуть значительное количество исследований 5-го уровня доказательности, продемонстрировавших действие Траумель® С как препарата, «регулирующего воспалительный процесс» с вовлечением различных механизмов, включая регенерацию тканей.

Мозаика доказательств эффективности Траумель® С представлена на рис. 2.

Рис. 2 иллюстрирует широкий спектр исследований, составляющих доказательную базу эффективности Траумель® С. Дополнительным числовым значением выражен показатель согласованности данных из различных источников. К примеру, данные клинических исследований эффективности Траумель® С при лечении острых растяжений связок голеностопного сустава дополняются большим количеством обсервационных исследований, подтверждающих эффективное действие препарата у пациентов с острыми растяжениями связок.

Необходимо отметить, что три указанных в табл. обзора также включены в мозаику доказательств. Хотя эти исследования и не соответствуют критериям ОСЕВМ для 1-го уровня доказательности, данные эти обзорных статей являются, безусловно, полезным

дополнением в мозаику доказательств. Например, в обзоре Muller-Lobnitz [4] представлен анализ имеющихся данных о действии Траумель® С и его отдельных компонентов. Несмотря на то, что эта работа не предоставляет прямых доказательств эффективности Траумель® С, тем не менее, результаты могут служить дополнительными свидетельствами, ее подкрепляющими. Похожим образом, в обзоре Schneider и соавт. [3] проводится анализ литературы по теме механизмов действия Траумель® С и его компонентов в контексте патофизиологии воспаления. Предметом обзорной статьи Speed и соавт. [5] являются заболевания мягких тканей, включая особенности патофизиологии, анализ основных сложностей, а также возможную значимость применения Траумель® С при лечении таких заболеваний. Таким образом, проведенный в этой работе анализ доступных данных доклинических и клинических исследований в контексте патофизиологии и клинического применения дополняет мозаику доказательств эффективности Траумель® С при лечении указанных заболеваний.

Данные об эффектах препарата, наблюдаемых в различных доклинических исследованиях, полностью согласуются с концепцией множественных механизмов регуляции воспаления и других восстановительных механизмов, включающихся в ответ на различные виды повреждений. Широкая вовлеченность механизмов воспаления во многие патогенетические процессы, а также процессы восстановления при различных острых травмах является логическим основанием для той эффективности Траумель® С при широком спектре показаний, которую наблюдали во многих проведенных клинических исследованиях.



Рис. 2. Мозаика доказательств препарата Траумель® С

Обсуждение

На данный момент имеются убедительные доказательства эффективности Траумель® С при лечении острых растяжений связок, а также масса свидетельств в пользу целесообразности его клинического применения у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом и травмами колена, сопровождающимися суставным выпотом. Имеются данные, подтверждающие эффективность препарата при полухронических патологиях, связанных с растяжением мышц и сухожилий, таких как эпикондилит и тендинит. Многокомпонентное действие Траумель® С, по-видимому, осуществляется с вовлечением множества путей, что делает механизм его действия и относительно безопасностью в сравнении с однокомпонентными одноцелевыми препаратами (такими как НПВС) вполне правдоподобным с биологической точки зрения.

Несмотря на то, что в течение последних 30 лет было получено большое количество научных данных по Траумель® С, все же необходимо отметить некоторые слабые места и возможности для улучшения доказатель-

ной базы его эффективности. Так, доказательная база по Траумель® С могла бы быть дополнительно подкреплена при проведении систематического обзора данных исследований. Для трех имеющихся исследований по теме лечения острых растяжений связок/ушибов может быть целесообразным проведение метаанализа. Гетерогенность показаний в исследовании, проведенном Bohmer и соавт. [10] с пациентами с различными видами спортивных повреждений (как ушибов, так и растяжений) верхних и нижних конечностей, привела к неполной сопоставимости экспериментальной и контрольной групп (59% пациентов с ушибами в группе Траумель® С и 32% в группе плацебо). В работе Lozada и соавт. [13, 14] изучалось применение Траумель® С в комбинации с другим гомеопатическим препаратом, следовательно, несмотря на то, что исследование было высокого качества с низким риском систематических ошибок, наблюдаемые эффекты нельзя было однозначно приписать действию Траумель® С. Исследование *in vitro* Heine и соавт. [27] было проведено с довольно небольшой выборкой и отсутствием надлежащего контроля, поэтому интерпретировать его результаты следует с осторожностью.

Исследования, имеющиеся в отношении применения Траумель® С, составляют многогранную и разностороннюю доказательную базу по этому продукту, которая увеличивается с каждым годом. По нашему мнению, использование интегративного и многогранного подхода при анализе имеющихся доказательств эффективности Траумель® С может предоставить дополнительные свидетельства в его пользу и представляет ценность в контексте индивидуализированного медицинского обслуживания. ■

Литература

- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. CEBM Web site. <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>. Accessed February 22, 2017.
- Van Haselen R. Medical study formats: an overview // *J Biomed Ther*. 2010; 4 (2): 26–27.
- Schneider C. Traumeel: an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries // *Int J Gen Med*. 2011; 4: 225–234. DOI: 10.2147/ijgm.s16709.
- Muller-Lobnitz C., Gethel D. Review of the clinical efficacy of the multicomponent combination medication Traumeel and its components // *Altern Ther Health Med*. 2011; 17 (suppl 2): S18–S31.
- Speed C., Wolfarth B. Challenges of pain masking in the management of soft tissue disorders: optimizing patient outcomes with a multi-targeted approach // *Curr Med Res Opin*. 2014; 30 (5): 953–959. DOI: 10.1185/03007995.2014.913412.
- Zell J., Connert W.D., Mau J., Feuerstake G. Treatment of acute sprains of the ankle: a controlled double-blind trial to test the effectiveness of a homeopathic ointment // *Biol Ther*. 1989; 7 (1): 1–6.
- Zell J., Connert W.D., Mau J., Feuerstake G. Behandlung von Sprunggelenksdistorsionen: Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homöopathischen Salbenpräparats // *Fortschr Med*. 1988; 106 (5): 96–100.
- Thiel W., Borho B. The treatment of recent traumatic blood effusions of the knee joint // *Biol Ther*. 1994; 12 (4): 242–248.
- Thiel W., Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intraartikuläre Traumeel-N-Injektion // *Orthopädische Prax*. 1991; 27 (11): 721–725.
- Bohmer D., Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled double-blind study // *Biol Ther*. 1992; 10 (4): 290–300.
- Arora S., Harris T., Scherer C. Clinical safety of a homeopathic preparation // *Biomed Ther*. 2000; 18 (2): 222–225.
- Gonzalez de Vega C., Speed C., Wolfarth B., Gonzalez J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial // *Int J Clin Pract*. 2013; 67 (10): 979–989. DOI: 10.1111/ijcp.12219.
- Lozada C., del Rio E., Reitberg D.P., Smith R., Moskowitz R.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) (THU0441) // *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (suppl 2): 4268. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.426810.
- 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 Rheum*. 2014; 66 (suppl): S1266.
- Zenner S., Metelmann H. Therapy experiences with a homeopathic ointment: Results of drug surveillance conducted on 3,422 patients // *Biol Ther*. 1994; 12 (3): 204–211.
- Zenner S., Metelmann H. Application possibilities of Traumeel S injection solution: Results of a multicentric drug monitoring trial conducted on 3,241 patients // *Biol Ther*. 1992; 10 (4): 301–310.
- Zenner S., Weiser M. Oral treatment of traumatic, inflammatory, and degenerative conditions with a homeopathic remedy // *Biomed Ther*. 1997; 15 (1): 22–26.
- Weiser M., Zenner S. Orale Therapie traumatischer, entzündlicher und degenerativer Affektionen mit einem Homöopathikum // *Biol Medizin*. 1996; 25 (5): 211–216.
- Ludwig J., Weiser M. Treating pediatric trauma with a homeopathic ointment // *J Biomed Ther*. 2001; (2): 8–11.
- Birnesser H., Oberbaum M., Klein P., Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel S compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis // *J Musculoskelet Res*. 2004; 8 (2 & 3): 119–128. DOI: 10.1142/S0218957704001284.
- Schneider C., Schneider B., Hanisch J., van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study // *Complement Ther Med*. 2008; 16 (1): 22–27. DOI: 10.1016/j.ctim.2007.04.004.
- Schneider C., Klein P., Stolt P., Oberbaum M. A homeopathic ointment preparation compared with 1% diclofenac gel for acute symptomatic treatment of tendinopathy // *Explore (NY)*. 2005; 1 (6): 446–452. DOI: 10.1016/j.explore.2005.08.010.
- Conforti A., Bertani S., Lussignoli S., Bellavite P. Wirkungen Antihomotoxischer Präparate auf akute und chronische Entzündungen // *Biol Medizin*. 1998; 27 (2): 63–66.
- Conforti A., Bertani S., Metelmann H., Chirumbolo S., Lussignoli S., Bellavite P. Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation // *Biomed Ther*. 1997; 15 (1): 28–31.
- Enbergs H. The effect of selected potentiated suis organ preparations and Traumeel on phagocyte and lymphocyte activity // *Biomed Ther*. 1998; 16 (2): 178–185.
- Lussignoli S., Bertani S., Metelmann H., Bellavite P., Conforti A. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats // *Complement Ther Med*. 1999; 7 (4): 225–230.
- Heine H., Andra F. On the anti-inflammatory mechanism of action of an antihomotoxic compound remedy [in German] // *Arztezeitschrift für Naturheilverfahren*. 2002; 43 (2): 96–104.
- Porozov S., Cahalon L., Weiser M., Branski D., Lider O., Oberbaum M. Inhibition of IL-1 β and TNF- α secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel® S // *Clin Dev Immunol*. 2004; 11 (2): 143–149. DOI: 10.1080/10446670410001722203.
- Seilheimer B., Wierzbacz C., Gebhardt R. Influence of Traumeel on cultured chondrocytes and recombinant human matrix metalloproteinases: implications for chronic joint diseases // *Eur J Integr Med*. 2009; 1 (4): 252–253.
- St. Laurent G., Tackett M., McCaffrey T., Kapranov P. Deep sequencing transcriptome analysis of Traumeel therapeutic action in wound healing (THU0016) // *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (suppl 3). DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.544.
- Wolfarth B., Gonzalez de Vega C., Kapranov P., St Laurent G., Speed C. Inflammation in soft tissue disorders: the evidence and potential role for a natural multi-target medication // *Curr Med Res Opin*. 2013; 29 (suppl 2): 1–2. DOI: 10.1185/03007995.2013.779874.
- Speed C., Gonzalez de Vega C. Treatment of musculoskeletal inflammatory disorders using a clinically proven medication with a novel mechanism of action // *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (suppl 3): 685.
- Cesnulevicius K. The bioregulatory approach to work-related musculoskeletal disorders: using the multicomponent ultra low-dose medication Traumeel to target the multiple pathophysiological processes of the disease // *Altern Ther Health Med*. 2011; 17 (suppl 2): S8–S17.
- Orchard J.W., Best T.M., Mueller-Wohlfahrt H.W. et al. The early management of muscle strains in the elite athlete: best practice in a world with a limited evidence basis // *Br J Sports Med*. 2008; 42 (3): 158–159. DOI: 10.1136/bjsm.2008.046722.
- Gonzalez de Vega C., Gonzales J. A randomized, controlled, multicenter study on the effectiveness of Traumeel (ointment and gel) in terms of pain reduction and function improvement compared with diclofenac gel in acute ankle sprain // *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (suppl 3): SAT0423.



Traumeel^s Траумель^С

**Натуральный препарат
с доказанным
противовоспалительным
действием**

- Комплексный препарат **Траумель С** содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента, купирующих воспалительный процесс и болевой синдром, нормализующих кровообращение в месте поражения или травмы, устраняющих отек и восстанавливающих активность затронутых суставных и мышечных структур.
- Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, основанным на регуляции факторов воспаления и сравнимым с действием классических НПВП (диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2), при этом отличается оптимальной переносимостью, что особенно важно для мультиморбидных и пожилых пациентов.
- Четыре формы выпуска препарата **Траумель С** (таблетки, капли для внутреннего применения, мазь и раствор для внутримышечного и околосуставного введения) позволяют варьировать схемы терапии в зависимости от состояния пациентов.
- Препарат показан для терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата, и посттравматических состояний.

Предназначено для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией.



Реклама

-Heel

www.traumeel.com

Регистрационный номер П N011686/01 09.06.2010
Регистрационный номер П N011686/02 26.05.2009
Регистрационный номер П N011686/03 29.05.2009
Регистрационный номер П N011686/04 16.07.2010

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	11.04–10.05	1 мес
Бесплодный брак	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	12.04–25.04	0,5 мес
Аллергология и основы иммунологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.04–21.04	0,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	24.04–23.05	1 мес
Ревматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	11.05–07.06	1 мес
Нутритивная поддержка в детской гастроэнтерологии и гепатологии	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи, педиатры, врачи общей практики	10.04–21.04	0,5 мес
Дерматовенерология	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	03.04–17.05	1,5 мес
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний носа и глотки	РНИМУ, кафедра оториноларингологии ФДПО, Москва	Оториноларингологи, сурдологи-оториноларингологи	17.04–21.05	1 мес
Педиатрия	РНИМУ, кафедра педиатрии и школьной медицины ФДПО, Москва	Педиатры	10.04–24.05	1,5 мес
Офтальмология	РНИМУ, кафедра офтальмологии ФДПО, Москва	Офтальмологи	03.04–28.04	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	17.04–17.05	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	10.04–10.05	1 мес
Аллергология и иммунология	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	03.04–29.04	1 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Дерматовенерологи	10.03–06.04	1 мес
Актуальные вопросы пульмонологии	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.04–31.05	2 мес

Не забудьте выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

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

PDF-версия

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



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.

« _____ » _____ 2017 г.

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

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 04

(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2017 г.

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

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2017 г.

16+

Реклама

НЕМ УЛЕКС МЕДЛЕННО РАСТВОРЯЕТ БОЛЬ

ГРАНУЛЫ
для приготовления
суспензии 100 мг
№4
№10
№30



Информация для специалистов здравоохранения.
Для медицинских конференций.
Регистрационный номер: ЛСР-006686/10