

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 7 2017

Симпозиум



КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Новые оральные антикоагулянты • Терапия гипоксии органов и тканей
- Гипотензивная терапия • Венотонизирующие препараты • Стабильная стенокардия и гастродуоденальная патология • Ишемическая болезнь сердца • Плановое восстановление синусового ритма • Физические тренировки после коронарного шунтирования
- Остеоартрит коленных суставов

Страничка педиатра

- Лечение низкорослости: новые клинические рекомендации • Синдром гиперкетонемии у детей и подростков

Актуальная тема

- Анализ лекарственной терапии ОРВИ и гриппа и удовлетворенность ею пациентами • Поражение нервной системы при сахарном диабете: точка зрения невролога • Акне

Интересный клинический случай

- Алкаптонурический охроноз в практике травматолога-ортопеда

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

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 08

(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 08

(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

Лечащий Врач

№7 2017

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

Факс: (495) 725-4783

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя:

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.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 18.08.2017 г.

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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. 406

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».



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Добрый день, уважаемые читатели!

Шестого июня в Государственной Думе состоялось заседание «Доступность первичной медико-санитарной помощи населению Российской Федерации, перспективы ее развития» под председательством руководителя экспертного совета по вопросам совершенствования организации здравоохранения комитета ГД по охране здоровья Елыкомова Валерия Анатольевича. В ходе заседания обсуждались вопросы введения электронного документооборота, защиты информации и сокращения времени очередей и сроков записи на прием к специалистам.

В настоящее время Минздрав России намерен изменить модель работы поликлиник. Проект «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» пройдет с июля 2017 по апрель 2023 года. В 2018 и 2019 годах будет реализована экспериментальная часть проекта. В первый год на новую модель работы перейдут 155 медицинских учреждений, в следующем году их число увеличится до 195, а на завершающем этапе их число должно достичь 4 тысяч.

Наверное, нельзя достичь удовлетворенности населения первичной медицинской помощью, не прибегнув к радикальным изменениям. Работа предстоит большая. Но «Viam supervadet vadens» — дорогу осилит идущий.

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

Лечащий Врач

№ 7, 2017

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Особенности применения новых оральных антикоагулянтов у пожилых пациентов после ортопедических операций/ Т. Е. Морозова, Р. М. Миннигулов, И. Ю. Юдина 6

Features of the use of new oral anticoagulants in elderly patients after orthopedic surgery/ T. E. Morozova, R. M. Minnigulov, I. Yu. Yudina 6

Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне/ Д. Ю. Ивкин, С. В. Оковитый 11

Pathogenic therapy of organ and tissue hypoxia at cellular level/ D. Yu. Ivkin, S. V. Okovity 11

Органопротективные свойства гипотензивной терапии как профилактика развития «сосудистой» коморбидности/ А. С. Скотников, М. А. Хамурзова 16

Organoprotective features of hypotensive therapy as prevention of «vascular comorbidity» formation/ A. S. Skotnikov, M. A. Khamurzova 16

Современные вено-tonизирующие препараты: возможности клинической фармакологии и фармакотерапии/ М. В. Журавлева, С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Т. М. Пономаренко, Е. Ю. Демченкова, Г. И. Городецкая 25

Modern venotonics: possibilities of clinical pharmacology and pharmacotherapy/ M. V. Zhuravleva, S. Yu. Serebrova, A. B. Prokofiev, T. M. Ponomarenko, E. Yu. Demchenkova, G. I. Gorodetskaya 25

Особенности коронарного русла у больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией/ М. Н. Приходько, С. В. Иконников, Ж. Г. Симонова 28

Features of the coronary channel in patients with stable angina combined with gastroduodenal pathology/ M. N. Prikhodko, S. V. Ikonnikov, Z. G. Simonova 28

Ретроспективный анализ клинических особенностей и частоты сердечно-сосудистых событий у мужчин с ишемической болезнью сердца в зависимости от исходного уровня билирубина крови/ О. Е. Горбунова, Т. Н. Панова, Е. Н. Чернышева, О. Н. Дьякова 30

Retrospective analysis of clinical features and frequency of cardiovascular events in men with ischemic heart disease depending on the initial level of bilirubin of blood/ O. E. Gorbunova, T. N. Panova, E. N. Chernysheva, O. N. Dyakova 30

	К вопросу о плановом восстановлении синусового ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и персистирующей фибрилляцией предсердий/ Е. А. Ежова, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, И. В. Друк, М. И. Шупина, А. А. Семенкин	34
	The planned sinus rhythm restoration in patients with ischemic heart disease and persistent atrial fibrillation/ E. A. Ezhova, G. I. Nechaeva, E. N. Loginova, I. V. Druk, M. I. Shupina, A. A. Semenkin	34
	Физические тренировки как фактор повышения приверженности пациентов после коронарного шунтирования к медикаментозной и немедикаментозной терапии/ Ю. А. Аргунова, О. А. Трубникова, А. А. Иноземцева, О. Л. Барбараш	38
	Exercise trainings as a factor of improving patients' adherence to medical and non-medicament therapy after coronary artery bypass grafting/ Yu. A. Argunova, O. A. Trubnikova, A. A. Inozemtseva, O. L. Barbarash	38
	Под стекло	42
	Under the glass	42
Коллоквиум Colloquium	Показатели коагуляционного гемостаза в оценке эффективности лечения остеоартрита коленных суставов/ Н. Н. Чапаева, Ю. С. Бахарева	44
	Indices of coagulation hemostasis in assessment of efficiency of knee-joint osteoarthritis treatment/ N. N. Chapaeva, Yu. S. Bakhareva	44
Страничка педиатра Pediatrician's page	Диагностика и лечение низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации (часть 2)/ И. Л. Никитина, Ю. Л. Скородок	48
	Diagnostics and treatment of stunting in pediatric and endocrinological practice. New clinical guidelines (part 2)/ I. L. Nikitina, Yu. L. Skorodok	48
	Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика (часть 2)/ В. В. Смирнов, А. В. Симаков	52
	Hyperketonemia syndrome in children and adolescents: pathogenesis, reasons, diagnostics (part 2)/ V. V. Smirnov, A. V. Simakov	52
Актуальная тема Topical theme	Анализ лекарственной терапии ОРВИ и гриппа и удовлетворенность ею пациентами: результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE/ Е. В. Силина, С. Б. Шевченко, Л. Г. Гроппа, Г. А. Еганян, Б. М. Корсантия	57
	Analysis of drug therapy for ARVI and influenza and patient satisfaction with it: the results of the international cohort study FLU-EE/ E. V. Silina, S. B. Shevchenko, L. G. Groppa, G. A. Yeganyan, B. M. Korsantia	57
	Поражение нервной системы при сахарном диабете: точка зрения невролога/ О. В. Колоколов	65
	Affection of nervous system in diabetes mellitus: neurologist's point of view/ O. V. Kolokolov	65
	Особенности патогенеза и терапии больных акне/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова	71
	Features of the pathogenesis and treatment of acne patients/ L. A. Yusupova, E. I. Yunusova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlyutova	71
Интересный клинический случай Interesting clinical case	Алкаптонурический охроноз в практике травматолога-ортопеда (случай из практики)/ Л. Г. Григоричева, А. Г. Золовкина, Е. А. Супрун, Д. А. Джухаев, М. Н. Лобанов, А. М. Авдальян	76
	Alkaptonuric ochronosis in practice of traumatologist-orthopedist (a clinical case)/ L. G. Grigoricheva, A. G. Zolovkina, E. A. Suprun, D. A. Dzhukhaev, M. N. Lobanov, A. M. Avdalyan	76

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)

В России впервые установили бионический глаз слепоглохому пациенту

1 августа 2017 г. в МИА «Россия сегодня» состоялась пресс-конференция, где были представлены итоги первой операции по установке ретинальных имплантов, проведенной на базе Научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России.

Это совместный проект фонда поддержки слепоглохих «Со-единение», Благотворительного фонда Алишера Усманова «Искусство, наука и спорт», АНО «Лаборатория «Сенсор-Тех», ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» и компании Second Sight. Цели операции — восстановление зрения слепоглохому пациенту, внедрение в России нового хирургического метода лечения слепоты и разработка новых методов реабилитации.

Успешное проведение операции по установке ретинального имплантата (от лат. retina — «сетчатка») подопечному фонда поддержки слепоглохих «Со-единение» позволит слепоглохому 59-летнему пациенту из Челябинска, полностью потерявшему способность видеть из-за прогрессирующих болезней сетчатки, получить возможность самостоятельно ориентироваться как в условиях дома, так и на незнакомой местности, обрести социальную независимость.

После установки имплантата пациент прошел этап реабилитации, в рамках которого произошло обучение по интерпретации визуальных паттернов. Первое включение приборов состоялось спустя 2,5 недели после операции. Результаты показали, что все электроды активированы, имплант сетчатки работает хорошо. Пациент смог распознать силуэт своей дочери в контрастной одежде.

Спикеры пресс-конференции рассказали о перспективах развития проекта в России и возможном включении глазной имплантации в программы бесплатной высокотехнологичной медицинской помощи, о локализации производства, об особенностях реабилитации пациентов и о социальной составляющей проекта.

Правительство утвердило паспорт проекта по улучшению работы поликлиник

Президиум Совета при президенте России по стратегическому развитию и приоритетным проектам утвердил паспорт проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». Проект направлен на повышение эффективности работы поликлиник. Об этом сообщается на сайте российского правительства.

Новый проект направлен на то, чтоб сократить очереди в медицинских учреждениях, время записи на прием к врачу, сроки прохождения диспансеризации и повысить уровень медицинских услуг и «уровень удовлетворенности пациентов процессами организации работы поликлиник».

Как сказано в паспорте проекта, его куратором назначена заместитель председателя правительства О.Голодец. По проекту планируется увеличить время приема у врача в два раза, сократить время записи к врачу в три раза, очереди — в три раза, время ожидания врача у кабинетов — также в три раза. Кроме того, проект подразумевает сокращение первого этапа диспансеризации до двух дней. На реализацию проекта планируется потратить 450 млн руб. Сроки его реализации — с июля 2017 года по апрель 2023 года.

В правительстве сообщили, что в 2018–2019 годах будет запущена экспериментальная часть проекта. По новой модели медицинскую помощь будут оказывать 155 учреждений, а санитарную — 195. В 2018 году планируется расширить программу до 200 медицинских организаций, в 2019-м — до 350, в 2020-м — до 1 тыс., в 2022-м — до 4 тыс. Контролировать исполнение программы будет автоматизированная система мониторинга доступности первичной медико-санитарной помощи. Она будет отслеживать, насколько быстро

пациент может записаться к врачу и сколько времени он ожидает приема.

Российские ученые уже во второй раз собрали самую большую в мире библиотеку человеческих антител

В уникальном хранилище данных — более 600 млрд самых разнообразных молекул, которые получены от 1758 доноров. Проект с 2014 г. реализует биотехнологическая компания BIOCAD. Это уже вторая библиотека человеческих антител: ранее исследователи из BIOCAD представили мировой научной общественности Fab-библиотеку Meganlib, в которой содержатся антитела, полученные от 1000 доноров. Обе библиотеки используются для разработки препаратов нового поколения, которые используются в терапии социально значимых заболеваний.

Антитела — это особые молекулы иммунной системы. Они способны распознавать структуры, которые являются чужеродными для организма, от вирусов или бактерий до отдельных молекул. К таким чужеродным структурам относятся вещества различной природы и молекулярной массы, все они называются антигенами. Ключевой особенностью антитела является способность распознавать свой целевой антиген из присутствующих в организме. Этим свойством антител пользуются ученые для таргетной (направленной) терапии заболеваний.

Современная наука нашла способы получения антител к различным мишеням в организме больного. Один из наиболее перспективных — как раз использование библиотек. В них хранятся миллиарды генов разных антител, которые потенциально способны нейтрализовать любые чужеродные человеческому организму структуры. Из них разработчики выбирают для дальнейших исследований лишь несколько десятков молекул. Главный критерий отбора — способность антитела осуществлять действия, необходимые для эффективной и безопасной терапии того или иного заболевания. Выбор осуществляют роботы: ежедневно машинный интеллект тестирует до 100 тысяч образцов.

Сегодня известные библиотеки антител подразделяются на три вида. За рубежом есть синтетические библиотеки, в которых содержатся образцы молекул, синтезированных из олигонуклеотидов, и иммунные, где собраны образцы, основой для которых стал животный биоматериал. Наиболее известные коллекции — у компаний Pfizer, Medimmune и MorphoSys.

Однако же наиболее эффективными для разработки инновационных лекарственных препаратов признаны наивные библиотеки. В них содержится материал, полученный из донорских образцов, взятых у человека. Российская компания BIOCAD занимается созданием именно таких хранилищ с 2012 г. Первый проект, MeganLib, созданный в 2015 г., на сегодня является самым большим в мире собранием моноклональных антител, полученных из человеческих донорских образцов. Работу над созданием новой библиотеки ученые компании начали в 2014 г. В этот раз новая библиотека является абсолютным рекордсменом как по количеству доноров, так и по разнообразию антител. Это трудоемкая и кропотливая работа, в которую вовлечены сотрудники трех лабораторий компании.

Передовые фармацевтические компании сегодня ориентированы на разработку препаратов именно на основе моноклональных антител. Несмотря на то, что эти технологии считаются одними из сложнейших, они же являются и наиболее перспективными с точки зрения создания лекарственных препаратов будущего. В частности, такие лекарства способны побеждать рак без тотального ущерба для всего организма. Это связано с тем, что моноклональные антитела борются исключительно со злокачественными новообразованиями, «не трогая» находящиеся рядом непораженные клетки. «Умные» лекарственные препараты — наиболее востребованные фармацевтические инновации, которых ожидают миллионы больных.

Особенности применения новых оральных антикоагулянтов у пожилых пациентов после ортопедических операций

Т. Е. Морозова¹, доктор медицинских наук, профессор

Р. М. Миннигулов

И. Ю. Юдина, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей в основном подвергаются люди пожилого и старческого возраста. Новые оральные антикоагулянты обладают удобным способом введения, они безопасны, эффективны и не требуют лабораторного мониторинга. В статье приводится алгоритм, позволяющий сделать выбор между новыми оральными антикоагулянтами, имеются рекомендации по периоперационному ведению пациентов с фибрилляцией предсердий и переходу между антикоагулянтами.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, эндопротезирование коленного сустава, пожилые пациенты, новые оральные антикоагулянты, ортопедические операции.

Abstract. Generally total hip and knee replacement are performed in elderly and very elderly patients. New oral anticoagulants have comfort level of using, a high level of safety and efficacy; laboratory monitoring is not required for these anticoagulants. The article contains an algorithm for selecting new oral anticoagulants, there are guidelines for the perioperative management of patients with atrial fibrillation and for transition between anticoagulants.

Keywords: total hip replacement, total knee replacement, elderly patients, new oral anticoagulants, orthopedic surgery.

Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остаются важнейшей проблемой клинической медицины и затрагивают профессиональную сферу врачей разных специальностей, начиная от гинекологии, онкологии, сердечно-сосудистой хирургии и заканчивая травматологией и ортопедией. По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации ежегодно регистрируются около 80 000 новых случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ), легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 000 человек [1].

В группу высокого риска развития венозного тромбоза, наряду с прочими категориями лиц, входят пациенты ортопедического профиля, перенесшие эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, у которых риск ТГВ в отсутствие медикаментозной тромбопрофилактики может достигать 60% [2]. Фатальная ТЭЛА может развиться примерно у 1 из 500 пациентов

после планового эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТБС) [3].

Количество проводимых в РФ плановых эндопротезирований тазобедренного сустава растет с каждым годом, и в настоящее время ежегодно выполняется около 25 ЭТБС на 100 000 населения [4]. Следует отметить, что среди этих пациентов большой процент лиц пожилого и старческого возраста. Согласно Глобальному ортопедическому регистру среди пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, средний возраст составляет около 70 лет [5]. На 2017 г. по данным Росстата численность населения старше трудоспособного возраста в РФ составляет 38 935 300 человек, а по среднему варианту прогноза к 2022 г. увеличится еще примерно на 2,25 млн человек. По мере увеличения средней продолжительности жизни и старения населения возрастет и потребность в эндопротезировании суставов. Так, в США с 2005 до 2030 г. прогнозируется увеличение потребности в первичном ЭТБС на 174%, а в эндопротезировании коленного сустава (ЭКС) — на 673% [6].

Таким образом, старение населения в целом, увеличение потребности в эндо-

протезировании крупных суставов нижних конечностей и более высокий риск ТГВ в пожилом и старческом возрасте определяют важность проблемы рационального медикаментозного сопровождения с целью тромбопрофилактики и выбора оптимального антикоагулянта, в том числе с учетом возрастных особенностей пациентов, состояния функции почек, наличия и характера коморбидных состояний и сопутствующей лекарственной терапии.

Выбор антикоагулянтов

В РФ в настоящее время для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий могут применяться следующие антикоагулянты:

- нефракционированный гепарин (НФГ);
- низкомолекулярные гепарины (НМГ): далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия;
- фондапаринукс натрия;
- новые оральные антикоагулянты (НОАК): дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан;
- антагонисты витамина К (АВК): варфарин.

Данные лекарственные средства являются эффективными антикоагулянтами,

¹ Контактная информация:
temorozova@gmail.com

однако обладают различной степенью безопасности.

Особенности профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) при плановом протезировании тазобедренного или коленного суставов

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) 2015 г. у больных ортопедического профиля при плановом протезировании тазобедренного или коленного суставов могут использоваться практически все из перечисленных выше антикоагулянтов, за исключением варфарина, который для тромбопрофилактики после эндопротезирования крупных суставов не рекомендуется [1].

В клинической практике могут использоваться различные схемы профилактики ВТЭО. Так, НМГ назначают в профилактической дозе, рекомендуемой для больных высокого риска. Особенности применения каждого конкретного препарата изложены в рекомендациях производителя. Целесообразно введение препаратов не позже чем за 12 ч до начала вмешательства и не ранее чем через 12 ч после его завершения.

Фондапаринукс натрия вводят подкожно по 2,5 мг 1 раз в сутки. Первое введение рекомендуется через 6–24 ч после окончания операции.

Апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки. Первый прием через 12–24 ч после окончания операции.

Дабигатрана этексилат назначают перорально 1 раз в сутки по 220 мг. Первый прием через 1–4 ч после окончания операции и по достижении гемостаза в половинной суточной дозе.

Ривароксабан назначают перорально по 10 мг 1 раз в сутки, первый прием через 6–10 ч после окончания операции.

НФГ характеризуется меньшей эффективностью и безопасностью и может применяться только в случаях, когда использование вышеуказанных препаратов невозможно. Обычная суточная доза НФГ составляет 15 000 ЕД за три введения, первая инъекция за 4–6 ч до или через 6–8 ч после операции. Имеются данные о большей эффективности индивидуально подобранных доз НФГ.

Начинать антикоагулянтную профилактику после операции можно не ранее, чем будет обеспечен первичный гемостаз. Решение о выборе одного из указанных вариантов профилактики ВТЭО

Таблица 1
ООН 2005. Возрастные группы [11]

Возраст, лет	Возрастные группы
0–14	Дети
15–24	Молодежь
25–59	Взрослые
60–79	Пожилые
> 80	Старческий возраст

должно основываться на планируемой продолжительности профилактики, опасности возникновения геморрагий.

Применение новых оральных антикоагулянтов для тромбопрофилактики у ортопедических пациентов

По данным многочисленных исследований среди пациентов после ЭТБС или ЭКС НОАК оказались более эффективны и не хуже в плане безопасности по сравнению с эноксапарином. К тому же они не требуют титрования дозы и лабораторного контроля, как варфарин, и подкожных инъекций, как НФГ, НМГ, фондапаринукс. При длительном применении они не вызывают развития тромбоцитопении, как гепарины [7].

Ривароксабан и апиксабан являются прямыми ингибиторами фактора

Таблица 2

Влияние лекарственного взаимодействия на экспозицию НОАК (адаптировано из [18])

Препараты	Механизм взаимодействия	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Аторвастатин	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр и ингибирование CYP3A4	+18%	Нет данных	Не влияет
Дигоксин	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр	Не влияет	Нет данных	Не влияет
Верапамил	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр и слабое ингибирование CYP3A4	+12–180%	Нет данных	Незначительное влияние (использовать с осторожностью, если СКФ: 15–50 мл/мин)
Дилтиазем	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр и слабое ингибирование CYP3A4	Не влияет	+40%	Незначительное влияние (использовать с осторожностью, если СКФ: 15–50 мл/мин)
Хинидин	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр	+50%	Нет данных	+50%
Амиодарон	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр	+12–60%	Нет данных	Незначительное влияние (использовать с осторожностью, если СКФ: 15–50 мл/мин)
Дронедарон	Ингибирование Р-гр и CYP3A4	+70–100%	Нет данных	Нет данных
Кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр и ингибирование CYP3A4	+140–150%	+100%	До +160%
Флуконазол	Умеренное ингибирование CYP3A4	Нет данных	Нет данных	+42% (если вводить системно)
Циклоспорин, такролимус	Конкурирование с Р-гр	Нет данных	Нет данных	+50%
Кларитромицин, эритромицин	Конкурирование с Р-гр и ингибирование CYP3A4	+15–20%	Нет данных	+30–54%
Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир)	Конкурирование или индуктор Р-гр; ингибирование CYP3A4	Нет данных	Значительное увеличение	До +153%
Рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	Индукторы Р-гр и CYP3A4/CYP2J2	-66%	-54%	До -50%
Антациды	Всасывание в желудочно-кишечном тракте	-12–30%	Нет данных	Не влияет

свертывания Ха. Ривароксабан достигает максимальной концентрации через 2–4 ч, период полувыведения: 5–9 часов у молодых, 11–13 часов у пожилых [8]. Аписксабан максимальной концентрации достигает через 3–4 ч, период полувыведения — около 12 ч [9]. Для определения противосвертывающей активности ривароксабана и аписксабана надежным способом является определение анти-Ха-активности.

Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое после приема внутрь превращается в активную форму дабигатрана — прямой ингибитор тромбина. На 80% выводится почками, средний период полувыведения после однократного приема составляет 8 ч, с увеличением его до 12–14 ч после многократного приема [10]. Для оценки уровня активности дабигатрана в настоящее время стандартизированный тест отсутствует, но активированное частичное тромбопластиновое время более чувствительно, чем протромбиновое время [10].

Применение НОАК с целью тромбопрофилактики у особых групп пациентов

Наиболее часто эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей подвергаются лица пожилого и старческого возраста, к которым относят лиц старше 60 лет (табл. 1).

Лица пожилого и старческого возраста в большинстве случаев могут иметь различные сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий (ФП) или другие, по поводу которых назначена лекарственная терапия. В анамнезе у них может быть недавно перенесенный инсульт головного мозга или инфаркт миокарда. Таким пациентам требуется персонализированный подход в подборе НОАК и их дозировании. Учитывая разнообразные факторы, К. Руффом из Гарвардской школы медицины был предложен алгоритм выбора НОАК для тромбопрофилактики (рис.) [12].

У пациентов с ишемической болезнью сердца или инфарктом миокарда в анамнезе предпочтительнее назначать ривароксабан, так как дабигатрана этексилат, по данным метаанализа, может быть связан с небольшим увеличением риска развития острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда [13].

Начиная с 30-летнего возраста каждые 10 лет скорость клубочковой фильтрации

в среднем снижается на 10 мл/мин [14]. По данным III Национальной программы проверки здоровья и питания в США (III NHANES) у пожилых людей распространенность хронической болезни почек намного выше, чем у лиц более молодого возраста: 39,4% (≥ 60 лет) по сравнению с 12,6% (40–59 лет) и 8,5% (20–39 лет) [15]. В связи с тем что повышение экспозиции лекарственных средств у пациентов пожилого возраста и у пациентов с сахарным диабетом часто обусловлено снижением функции почек, перед назначением антикоагулянтов требуется оценивать ренальную функцию.

НОАК в разной степени выводятся из организма с помощью почек (дабигатрана этексилат на 80%, ривароксабан на 36%, аписксабан на 27%), поэтому функциональное состояние почек имеет определяющее значение для концентрации антикоагулянтов в крови. При умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) препаратом выбора должен быть аписксабан в силу его более хорошего профиля безопасности; ривароксабан можно использовать с осторожностью; назначая дабигатрана этексилат, требуется уменьшить дозу до 150 мг 1 раз/сут (2 капсулы по 75 мг).

Среди пациентов, запланированных на эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, могут встречаться лица с сопутствующей ФП, которые с целью профилактики инсульта уже принимают варфарин. Общепринятая практика в отношении варфарина при плановых оперативных вмешательствах обычно подразумевает его отмену за 5 дней до манипуляции. За этот период антикоагулянтное действие препарата прекращается, и когда пациент возобновляет его прием после хирургического вмешательства, восстановление профилактического уровня антикоагуляции занимает около 5–10 дней. В этой связи на этот период было предложено временное назначение НМГ. До настоящего времени велись дискуссии как «за», так и «против» этой тактики, что обусловило необходимость проведения исследования BRIDGE [16]. По результатам данного исследования было обнаружено, что стратегия отмены варфарина без прикрывающей антикоагуляции была не хуже, чем при ее использовании; кроме того, прикрывающая антикоагуляция увеличивала риск развития крупных кровотечений, что почти в три раза превышало риск без ее использования.

Лекарственные взаимодействия НОАК

Важное значение в клинической практике имеют вопросы лекарственных взаимодействий НОАК с препаратами, которые пациенты принимают по поводу прочих сопутствующих заболеваний, что во многом определяется тем, что НОАК метаболизируются с участием различных ферментов, на активность которых могут оказывать влияние принимаемые одновременно лекарственные средства. Так, все НОАК являются субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), мембранного белка, локализуемого в тонком кишечнике, гематоэнцефалическом барьере, печени и почках. Данный белок транспортирует из клеток различные вещества, в том числе лекарственные средства и их метаболиты [17]. Ривароксабан на 18% метаболизируется с помощью CYP3A4 и на 14% — с помощью CYP2J2 [8]. Аписксабан на 25% метаболизируется с помощью CYP3A4. Дабигатрана этексилат не является субстратом для CYP3A4 [17].

Соответственно, лекарственные средства, которые индуцируют Р-рр и/или CYP3A4, могут снижать концентрацию НОАК в плазме крови, повышая риск развития тромбоэмболических осложнений, в то время как ингибиторы Р-рр и/или CYP3A4 могут увеличивать концентрацию НОАК, тем самым повышая риск развития кровотечения. С учетом этого рекомендуется избегать совместного применения НОАК с ЛС, являющимися ингибиторами или индукторами Р-рр и/или CYP3A4. В табл. 2 представлена информация о влиянии сопутствующих лекарственных средств на экспозицию НОАК.

Продолжительность медикаментозной тромбопрофилактики

В среднем продолжительность госпитального этапа послеоперационного периода у пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, составляет около 7 дней. Далее пациент переводится на амбулаторный этап. Участковому терапевту необходимо помнить о том, что такие пациенты должны продолжать медикаментозную тромбопрофилактику с учетом международных рекомендаций: для ЭТБС продолжительность медикаментозной тромбопрофилактики составляет 35 дней, а для ЭКС — 14 дней [18].

Переход с парентерального антикоагулянта на НОАК

Зачастую в многопрофильных стационарах закупка лекарственных

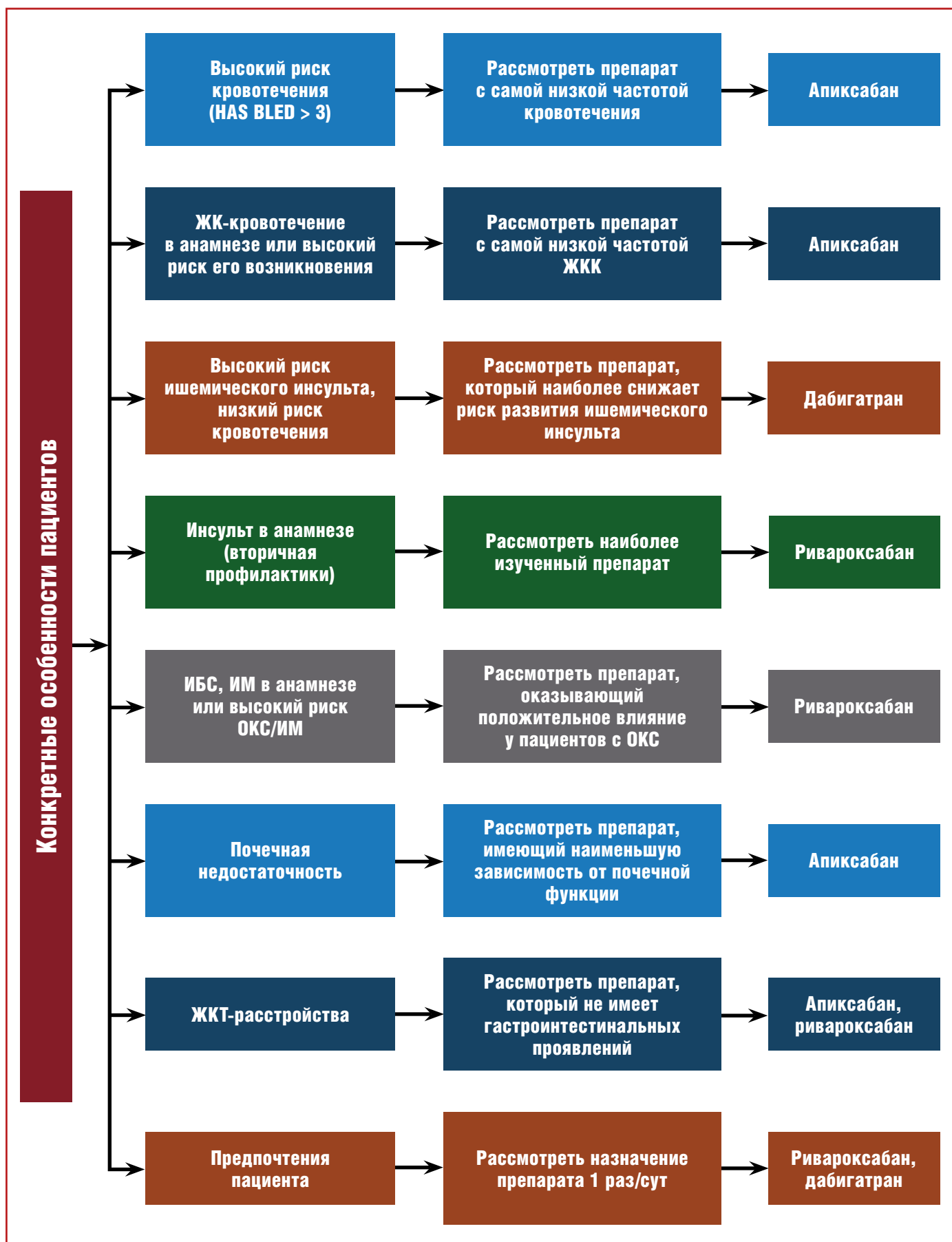


Рис. Алгоритм выбора новых оральных антикоагулянтов для тромбопрофилактики

средств (ЛС) осуществляется централизованно и в рамках экономической целесообразности может быть не учтено удобство применения НОАК, в связи с чем НМГ используются как в отделении реанимации и интенсивной терапии, так и в хирургических отделениях стационара. В последующем на амбулаторном этапе послеоперационного периода у поликлинического терапевта может возникнуть необходимость в переводе пациента с парентерального антикоагулянта на НОАК, чтобы повысить приверженность к медикаментозной тромбопрофилактике. При переходе с парентерального антикоагулянта на новый оральный применение НОАК следует начать за 0–2 часа перед очередным введением исходного антикоагулянта, который в последующем отменяется [17].

Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов ($n = 111$) травматолого-ортопедического отделения № 1 УКБ № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, перенесших ЭКС ($n = 63$; 56,8%) или ЭТС ($n = 48$; 43,2%) за период май–июль 2016 г., с анализом структуры назначения антикоагулянтов, режима дозирования, соответствия инструкциям по применению ЛС и клиническим рекомендациям по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, наличия межлекарственных взаимодействий, потенциально неблагоприятных в плане развития кровотечений, а также с расчетом стоимости курсов антикоагулянтной терапии.

Результаты показали, что среди пациентов преобладали лица старших возрастных групп, средний возраст которых составил $65 \pm 9,2$ года. Из антикоагулянтов в послеоперационном периоде с целью тромбопрофилактики по частоте назначения преобладал дабигатран этексилат, который получали 90 пациентов (81,1%) в суточной дозе 220 мг (79,3% — 110 мг 2 раза/сут, 1,8% — 220 мг 1 раз/сут), ривароксабан принимали 11 пациентов (9,9%) в дозе 10 мг 1 раз/сут, эноксапарин натрия — 10 пациентов (8,1% — 0,4 мл п/к 1 раз/сут, 0,9% — 0,2 мл п/к 1 раз/сут). У 14 пациентов (12,6%) с нарушением функции почек (КК = 30–50 мл/мин) дозы НОАК были уменьшены в соответствии с инструкцией. Анализ межлекарственных взаимодействий показал, что наиболее часто встречались комбинации дабигатрана этексилат + кетопрофен ($n = 81$; 73%), ривароксабан + кетопрофен ($n = 11$; 9,9%) и эноксапа-

рин натрия + кетопрофен ($n = 11$; 9,9%), повышающие потенциальный риск развития кровотечения.

Фармакоэкономический анализ показал, что суммарные расходы на тромбопрофилактику у пациентов после ЭТС в случае применения дабигатрана этексилата составляют 2816,0 руб., ривароксабана — 3010,0 руб. и эноксапарина натрия — 8209,5 руб. После ЭКС общие затраты на тромбопрофилактику в случае применения дабигатрана этексилата составляют 894,0 руб., ривароксабана — 1204,0 руб. и эноксапарина натрия — 8209,5 руб. Это свидетельствует о том, что оральные антикоагулянты, назначаемые с целью тромбопрофилактики у пациентов после ЭТС или ЭКС, имеют экономические преимущества по сравнению с эноксапарином натрия.

Заключение

Таким образом, при назначении новых оральных антикоагулянтов с целью тромбопрофилактики у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей врачам необходимо учитывать, что в основном это пожилые пациенты, которые могут иметь различные коморбидные состояния и нарушения функционального состояния почек, по поводу которых получают лекарственную терапию. Необходимо избегать клинически значимых лекарственных взаимодействий, которые могут повлиять на эффективность или безопасность медикаментозной тромбопрофилактики. Также требуется соблюдать продолжительность курса тромбопрофилактики, поскольку раннее прекращение приема антикоагулянтов может привести к развитию тромбоза глубоких вен с последующими более серьезными осложнениями. ■

Литература

1. Бокерия Л. А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // *Флебология*. 2015. Т. 9, № 2.
2. Geerts W. H. et al. Prevention of venous thromboembolism // *CHEST J*. 2001. Т. 119. С. 132 S–175 S.
3. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients // *Circulation*. 2004. Т. 110, № 24, Suppl 1. С. IV4–12.
4. Кавалерский Г. М. и др. 2D-планирование эндопротезирования тазобедренного сустава // *Травматология и ортопедия России*. 2015. Т. 4, № 78. С. 95–102.

5. Waddell J. и др. Orthopaedic practice in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: results from the Global Orthopaedic Registry (GLORY) // *Am. J. Orthop.* (Belle Mead. NJ). 2010. Т. 39, № 9 Suppl. С. 5–13.
6. Kurtz S. и др. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 // *J. Bone Joint Surg.* 2007. Т. 89, № 4. С. 780–785.
7. Божкова С. А. Особенности выбора антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов и эмболий после крупных ортопедических операций: взгляд клинического фармаколога // *Травматология и ортопедия России*. 2011. Т. 1, № 59. С. 138–143.
8. Mueck W. и др. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban // *Clin. Pharmacokinet.* 2014. Т. 53, № 1. С. 1–16.
9. Инструкция по применению Эликвис® от 21.04.2015. Регистрационный № ЛП 002007.
10. Hankey G. J., Eikelboom J. W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor // *Circulation*. 2011. Т. 123, № 13. С. 1436–1450.
11. United Nations. The diversity of changing population age structures in the world. 2005. 36 с.
12. Ruff C. T. An expanding role for novel oral anticoagulants: new opportunities to individualize prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. [Электронный ресурс]. URL: http://www.peerviewpress.com/expanding-role-novel-oral-anticoagulants-new-opportunities-individualize-prevention-thromboembolic-events-patients-atrial-fibril?person_id=106501490&specialty=18&ProfileID=12#featured-presentations (дата обращения: 30.10.2015).
13. Uchino K., Hernandez A. V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* 2012. Т. 172, № 5. С. 397–402.
14. Ушкалова Е. А. и др. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12, № 1.
15. Coresh J. и др. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Т. 41, № 1. С. 1–12.
16. Douketis J. D. и др. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. // *N. Engl. J. Med.* 2015. Т. 373, № 9. С. 823–833.
17. Burnett A. E. и др. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016. Т. 41, № 1. С. 206–232.
18. National C. G. C., Chronic C. U. K. Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. Royal College of Physicians (UK), 2010.

Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне

Д. Ю. Ивкин, кандидат биологических наук

С. В. Оковитый¹, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО СПбХФА МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Рассмотрены возможности применения препарата патогенетической терапии с целью предотвращения развития необратимых изменений в органах при присутствии гипоксического компонента в патогенезе заболевания. Представлены основные показания к применению и схемы назначения.

Ключевые слова: гипоксия, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение мозгового кровообращения.

Abstract. Possibilities of pathogenic therapy preparation application in order to prevent irreversible changes in the organs in hypoxic, and disease in pathogenesis, were considered. Main indications for application, as well as the schedules of prescription, were presented.

Keywords: hypoxia, cardiovascular diseases, cerebral circulation disorders.

Цитохром С представляет собой митохондриальный белок с молекулярным весом 12500 Да, содержащий в составе простетической группы атом железа, способного переходить из двухвалентного в трехвалентное и обратно, участвуя в переносе электронов между комплексами кофермента Q — цитохромом С — редуктазы и цитохромом С — оксидазы, не связывая кислород и участвуя в тканевом дыхании [7, 29]. Молекула свернута в компактную глобулу, в которой большинство гидрофильных групп располагаются снаружи, а гидрофобных — внутри (рис. 1) [3].

Сырье для изготовления препарата цитохром С обычно получают из сердец крупного рогатого скота, однако возможно его получение и из лососевых рыб, например кеты [3]. Описан также химический синтез цитохрома С и его модифицированных аналогов [35].

Основное фармакологическое действие экзогенно вводимого цитохрома С рассматривается как антигипоксическое. Данный препарат, в сущности, выполняет функцию заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов. В экспериментальных исследованиях доказано, что экзогенный цитохром С при гипоксическом повреждении мембран клеток и митохондрий способен проникать через них и встраиваться в дыхательную цепь, способствуя восстановлению энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования (рис. 2).

Антигипоксический эффект цитохрома С существенно увеличивается при помещении препарата в липосомы, которые обеспечивают лучшее проникновение его через мембраны [11, 25]. Впервые липосомальная форма цитох-

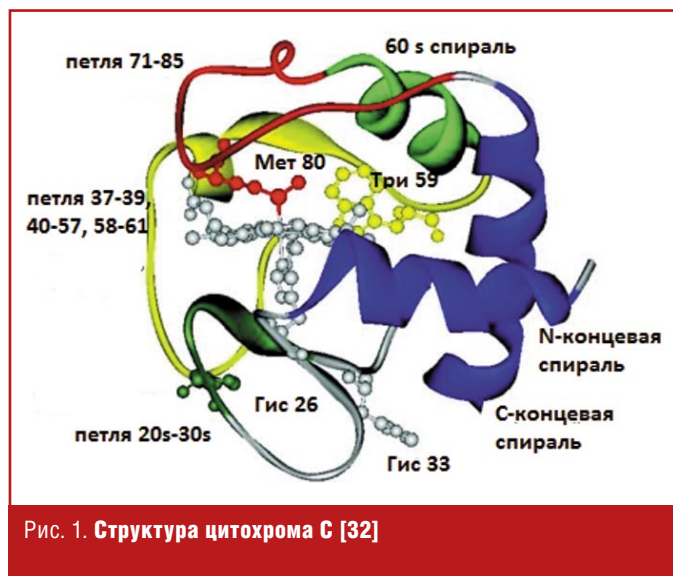


Рис. 1. Структура цитохрома С [32]

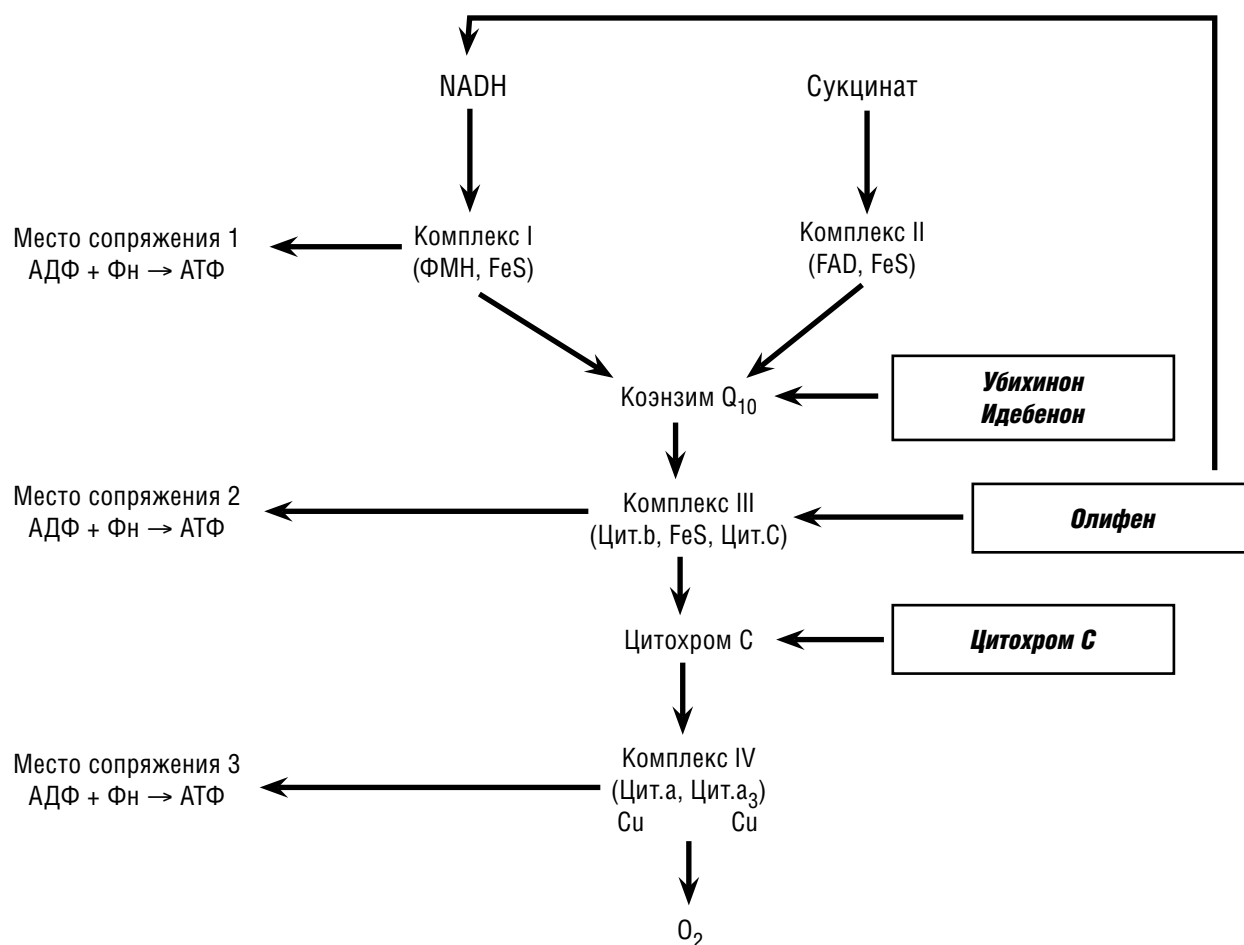
рома С (в комплексе с фосфатидилэтаноламином) была получена Scaife и Hill в 1963 г. [33].

Цитохром С может быть полезным средством комбинированной терапии различных заболеваний, в патогенезе которых важное значение имеет гипоксическое повреждение.

Сердечно-сосудистые заболевания

Достаточно большое количество исследований посвящено изучению эффективности и безопасности цитохрома С при остром коронарном синдроме. Предпосылками для клинической апробации препарата стали доклинические исследования, где на экспериментальных моделях инфаркта миокарда было показано увеличение сократительной и насосной функций миокарда [5].

¹ Контактная информация: okovityy@mail.ru



Примечание. Комплекс I — NADH: убихинон — оксидоредуктаза; комплекс II — сукцинат: убихинон — оксидоредуктаза; комплекс III — убихинон: феррицитохром C — оксидоредуктаза; комплекс IV — ферроцитохром C — кислород — оксидоредуктаза; FeS — железосерный белок; ФМН — фла-винмононуклеотид; FAD — флавинадениндинуклеотид.

Рис. 2. Компоненты дыхательной цепи митохондрий и точки приложения некоторых антигипоксантов

В исследовании К. Ю. Юлдашева и др., проведенном в 1990 г. на 25 пациентах (36–71 год) с инфарктом миокарда, 11 пациентов получали традиционную терапию, а 14 — дополнительно цитохром С по 5 мг 3 раза в день в течение недели. Отмечено благоприятное влияние препарата на функциональное состояние миокарда и его сократительную функцию, а также системную гемодинамику [31].

М. М. Агаев описывает исследование эффективности цитохрома С в комплексной терапии 42 больных в возрасте от 30 до 70 лет с передним инфарктом миокарда с зубцом Q. Пациенты были разделены на две группы поровну. В 1-й группе (средний возраст $57,8 \pm 2,1$ года) использовали фозиноприл с пропранололом, во 2-й (средний возраст $56,9 \pm 2,3$ года) — фозиноприл с цитохромом С. Во 2-й группе наблюдались более быстрая стабилизация артериального давления, уменьшение конечных систолического и диастолического объемов, увеличение фракции выброса левого желудочка. В этой же группе реже развивалась сердечная недостаточность [1].

Влияние цитохрома С на системную гемодинамику изучено в клиническом исследовании Г. А. Бояриновым. Клинические исследования были проведены на 52 пациентах с острым инфекционным эндокардитом и пораже-

нием клапанов сердца, нуждающихся в операции в условиях искусственного кровообращения. Больных разделили поровну, причем в первой группе использовали фармакологическую кардиоплегию, а во второй — вводили внутривенно болюсно цитохром С в дозе 0,5 мг/кг за 10 минут до открытия аорты в качестве кардиопротектора. Применение цитохрома С обеспечивало быстрое восстановление кардиального кровотока и системной гемодинамики, предотвращало активацию перекисного окисления липидов. На фоне небольшого положительного инотропного действия происходило уменьшение постнагрузки, восстановление биоэлектрической и насосной функции миокарда, уменьшение послеоперационной госпитальной смертности от острой сердечной недостаточности [5].

Исследование эффективности цитохрома С при сочетании ишемической болезни (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) было проведено в 2010–2013 гг. на базе кардиологического отделения Санкт-Петербургской клинической больницы РАН. В исследование было включено 60 больных (52–87 лет) с ИБС, осложненной аритмиями и/или ХСН. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых получала по 20 мг цитохрома С в сутки внутривенно в течение 10 дней, а вторая — калия хлорид и магния

сульфат. Применение исследуемого препарата оказалось эффективным при лечении пациентов с ИБС, осложненной аритмиями и/или ХСН I–II ФК (NYHA) — в этом случае наблюдали улучшение клинической симптоматики, толерантности к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы), показателей качества жизни. Одновременно снижались уровень proBNP и отмечалась тенденция к уменьшению числа желудочковых экстрасистол и частоты встречаемости ишемических изменений в миокарде [23].

Сравнительное исследование эффективности цитохрома С и этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексном лечении 87 пациентов с ИБС (средний возраст 73,9 года), осложненной ХСН и/или аритмиями, продемонстрировало большее повышение толерантности к физической нагрузке и значимое уменьшение частоты желудочковых экстрасистол в группе, получавшей цитохром С [4, 29].

Полученные данные по эффективности цитохрома С при сочетании ИБС и ХСН не противоречат тенденции к расширению применения антигипоксантов при данной патологии [6, 15].

Нарушения мозгового кровообращения

В хронических экспериментах на кроликах с имплантированными в кору мозга, таламус и гипоталамус микроэлектродами для регистрации локального кровотока, реакций мозговых сосудов, напряжения кислорода и водно-электролитного состояния мозговой ткани И.В.Полевик показал, что при гипоксическом воздействии на мозг профилактическое введение цитохрома С в дозе 0,3 мг/кг оказывает церебропротективный эффект, предотвращая или уменьшая патологические сдвиги, развивающиеся без применения препарата. Эффект препарата характеризовался снижением выраженности гипоксии в коре больших полушарий и предупреждением или ослаблением развития внутриклеточного и внеклеточного отека ткани мозга [20].

Ряд авторов рассматривают возможность использования цитохрома С как вспомогательного препарата при кардиоэмболическом инсульте (4–8 мл 0,25% лиофилизата внутримышечно или на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно) или нейропротекторного средства после перенесенного ишемического инсульта (0,25–0,5 мг/кг в сутки) [12, 28].

Поражения печени

На моделях острой и хронической интоксикации тетрахлорметаном показано, что парентеральное введение цитохрома С повышает концентрацию экзогенного цитохрома С в печени и активирует процессы окислительного фосфорилирования при одновременном повышении содержания АТФ, уменьшении АДФ и АМФ и повышении энергетического заряда системы адениннуклеотидов [24].

Наиболее интересны результаты использования цитохрома С при токсических поражениях печени. Так, внутривенное введение препарата (20 мг в сутки на протяжении 15 дней) в комплексной терапии 18 пациенток в возрасте от 32 до 60 лет с хроническими гепатитами на фоне злоупотребления алкоголем позволило достичь быстрой клинко-лабораторной ремиссии при хорошей переносимости препарата [10]. Также выраженный положительный эффект применения цитохрома С (20 мг/сут внутривенно капельно в течение 15–20 дней) в виде снижения общего билирубина и уменьшения проявлений отечно-асцитического синдрома был выявлен при токсическом алкогольном гепатите и цир-

розе печени. В исследование было включено 68 больных гепатитами различной этиологии, в том числе в цирротической стадии 47 [18].

Интоксикации

Цитохром С традиционно рассматривается как средство комплексной терапии различных интоксикаций. Впервые в качестве детоксиканта препарат был применен в 1953 г. для лечения пациентки с отравлением циклобарбиталом. После двух инъекций по 30 мг цитохрома С больная, находившаяся в коматозном состоянии 59 часов, пришла в сознание, восстановились рефлексы, исчез цианоз, а после третьей инъекции наступило полное выздоровление [34].

Показана эффективность препарата при травматическом токсикозе и отравлении снотворными и наркотическими средствами, продуктами горения, окисью углерода и другими токсикантами [13].

Ю.А.Ацыбушев провел исследование, в котором группа из 22 пациентов с острой интоксикацией алкоголем и наркотическими средствами в коматозном состоянии получала цитохром С инъекционно. После 1–2 инъекций пациенты выходили из коматозного состояния, а время пребывания в ОРИТ сокращалось на 3–5 суток [14].

Гипоксия плода, гипоксия и асфиксия новорожденных

В 1973 г. А.Я.Поляк опубликовал статью, в которой сообщалось о внутривенном введении цитохрома С в дозе 0,5 мг/кг роженицам для профилактики и терапии внутриутробной гипоксии плода. В исследование было включено 27 женщин, получавших препарат до и во время родов. Улучшение сердечной деятельности плода наступало в течение часа после введения, что автор связал с улучшением функции плаценты, теряющей цитохром С в условиях гипоксии, и прямым действием на сердечно-сосудистую систему плода [21].

Достаточно крупное исследование было проведено на базе ВМА им. С.М.Кирова в клинике акушерства и гинекологии. Оценивалось влияние цитохрома С на состояние сердечной деятельности у 196 новорожденных, среди которых у 18 была тяжелая асфиксия, у 60 — легкая асфиксия и 118 без асфиксии. Препарат вводили в пупочную вену новорожденного на протяжении первых двух минут после рождения в дозе 10 мг. Введение цитохрома С способствовало уменьшению длительности сердечного цикла, особенно при тяжелой асфиксии, сокращению механической и общей систолы и изменению отношения общая систола/диастола. В случае тяжелой асфиксии с внутричерепным кровоизлиянием цитохром С не был эффективен [2]. Кроме того, внутривенное струйное медленное введение препарата в этой дозе уменьшает постгипоксические повреждения головного мозга у новорожденных детей первых дней жизни [30].

В неонатологии для коррекции гемодинамики у новорожденных, перенесших гипоксию, в качестве фармакологического средства внутривенно вводят цитохром С в дозе 1,25–2,5 мг/кг ежедневно в течение первых дней жизни после рождения [22]. При транзиторных нарушениях сердечно-сосудистой системы у новорожденных препарат используют 2,5 мг/кг 1 раз/сут курсом 4 дня [27], а при наличии дисплазии соединительной ткани сердца у детей и подростков цитохром С может вводиться внутримышечно по 15 мг 2–4 курсами по 10 инъекций в год [17].

Основные показания к применению и схемы назначения цитохрома С [19]

Нозологическая форма	Разовая доза	Лекарственная форма	Способ применения	Кратность назначения	Длительность применения	Примечания
Асфиксия новорожденных	10 мг	Флаконы по 5 мл с 5 мг лиофилизированного порошка	В пупочную вену	1 раз в сут	Однократно	В первые 2 мин после рождения
Послеоперационный период после операций по поводу пороков сердца	10 мг	Флаконы по 5 мл с 5 мг лиофилизированного порошка	Внутривенно капельно	2 раза в сут	В течение 6–8 ч	Скорость введения 30–40 капель в мин
Травма, шок, печеночная кома, отравления снотворными препаратами, окисью углерода	20–40 мг (до 100 мг)	Флаконы по 5 мл с 5 мг лиофилизированного порошка	Внутривенно капельно	1 раз в сут		
Инфаркт миокарда (острый период)	0,15–0,6 мг/кг в сут	Флаконы по 5 мл с 5 мг лиофилизированного порошка	Внутривенно капельно, внутримышечно	1–2 раза в сут	5 сут	

Помимо этого, цитохром С может применяться для компенсации энергетического дефицита в мышечной ткани в комплексной терапии синдрома мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста [9].

Заболевания глаз

Исследование терапевтической эффективности 0,25% глазных капель цитохрома С на 42 пациентах (18–45 лет) с помутнением роговицы после перенесенных кератитов продемонстрировало повышение остроты зрения вследствие уменьшения помутнения роговицы и улучшение состояния ее эпителия на фоне терапии препаратом при хорошей переносимости и отсутствии нежелательных лекарственных реакций [26].

У больных с различными заболеваниями сетчатки, в т. ч. дистрофическими процессами макулярной области, внутривенное введение цитохрома С в дозе 10 мг/сут в течение 10–14 дней позволяло добиться повышения остроты зрения на 0,2–0,4 единицы и расширить поля зрения [2].

Нарушения фертильности

В 1990 г. М. И. Крамару и врачам харьковского роддома № 5 удалось продемонстрировать повышение фертильности сперматозоидов, увеличить их выживаемость более чем на 30% добавлением к семенной жидкости цитохрома С в дозе 1 мкмоль, что способствовало повышению частоты наступления беременности при экстракорпоральном оплодотворении [8]. Также при идиопатической патозооспермии применение цитохрома С способствовало повышению концентрации, подвижности и содержания нормальных форм сперматозоидов в эякуляте [16].

Основные показания к применению и схемы назначения цитохрома С представлены в табл.

Таким образом, применение цитохрома С имеет достаточно широкие перспективы, поскольку он оказывает влияние на энергетику клетки, определяющую все остальные функции. Его использование в тех случаях, когда в патогенезе заболевания присутствует гипоксический компонент, может предотвращать развитие необратимых изменений в органах. Рациональные схемы терапии с применением цитохрома С должны базироваться на результатах контролируемых клинических исследований и экономической целесообразности. ■

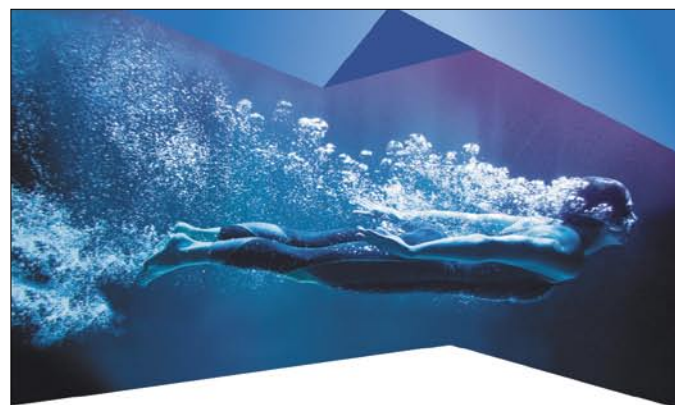
Литература

1. Агаев М. М. Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего

фермента, β-адреноблокатора и антигипоксанта в фазе стационарной реабилитации инфаркта миокарда у больных, работающих в экологически неблагоприятных условиях // Клиническая медицина. 2010. № 1. С. 58–62.

- Андриянова И. Г., Сидорова Н. Д., Селиванов Е. А. Результаты клинического применения препарата цитохром С // Поликлиника. 2011. № 1. С. 39–41.
- Аюшин Н. Б., Ковалев Н. Н. Цитохром С из сердец лососей: способы получения и свойства // Известия ТИНРО. 2006. Т. 146. С. 288–293.
- Баллюзек М. Ф., Семенова И. Г. Рациональный выбор терапии препаратами метаболических групп при ишемической болезни сердца // Практическая медицина. 2013. № 3 (73). С. 47–51.
- Бояринова Г. А., Яковлев А. Ю., Тезяева С. А., Мухина И. В., Бояринова Л. В. Применение цитохрома С для профилактики реперфузионных повреждений миокарда при протезировании клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения // Вестник хирургии. 2001. № 1. С. 15–20.
- Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Куликов К. Г. и др. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА // Сердечная недостаточность. 2009. Т. 10, № 1. С. 34–36.
- Ващенко В. И., Хансон К. П., Шабанов П. Д. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее, будущее // Обз. Клин. Фармакол. лек. тер. 2005. Т. 4, № 1. С. 27–37.
- Грищенко В. И., Алексеевская Э. И., Крамар М. И. Способ повышения жизнеспособности охлажденных спермиев человека. Патент № 38000 А Украина. 2001. Бюлл. № 4.
- Евтушенко С. К., Морозова Т. М., Шаймурзин М. Р. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста // Новости медицины и фармации. 2011. № 4 (384). С. 50–63.
- Клиническое применение препарата «Цитохрома С» у больных хроническими гепатитами в сочетании с токсическим поражением печени // Поликлиника. 2009. № 5. С. 48.
- Криворучко Б. И., Кашина Е. А., Зарубина И. В. и др. Антигипоксанта и актопротекторы: Итоги и перспективы. СПб, 1994. Вып. 1. С. 52.
- Кутапов В. А., Скороходов А. П., Хаханова О. Н. К вопросу лечения кардиоэмболических инсультов в острый период // Центральный научный вестник. 2016. Т. 1, № 14. С. 33–40.
- Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксанта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10, № 3. С. 3–12.
- Логинов С. И., Обозная Э. И. Способ лечения экзотических ком. Патент № 1822761. 1993. Бюлл. № 21.
- Мареев В. Ю., Минина Ю. В., Беграббекова Ю. Л. Кудесан® (капли 3% для приема внутрь) в лечении больных сердечной недостаточностью: эффективность и безопасность в комбинации со стандартной терапией (Кудесник). Дизайн и результаты проспективного рандомизирован-

- ного двойного слепого исследования кудесник // Сердечная недостаточность. 2016. Т. 17, № 4. С. 236–249.
16. Михайличенко В. В., Фесенко В. Н., Новиков А. И., Фесенко С. В. Эффективность применения цитохрома С при коррекции патозооспермии // Terra Medica. 2012. № 3. С. 17–20.
 17. Ницаева Н. Ф., Баркун Г. К., Лысенко И. М., Журавлева Л. Н., Иванова Л. Г. Диагностика и лечение малых аномалий сердца у детей и подростков / Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 71-й научной сессии сотрудников университета. Витебский государственный медицинский университет, 2016. С. 197–198.
 18. Носикова Е. В., Иванова С. В. Результаты применения препарата «Цитохром С» у больных хроническими гепатитами различной этиологии // Ремедиум Приволжье. 2010. № 6.
 19. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов. ФАРМиндекс-Практик, 2005. Вып. 7. С. 48–63.
 20. Полевик І. В. Оцінка церебропротекторних властивостей цитохрому с за умови гіпоксії, що виникає при моделюванні космічної хвороби руху // Теоретична медицина. 2010. Т. XV, № 1. С. 10–14.
 21. Поляк А. Я. Применение цитохрома С для профилактики и лечения гипоксии внутриутробного плода. В кн.: Физиология и патология беременности и дети. Л.: Би., 1973. С. 136–140.
 22. Прахов А. В., Шиленок И. Г. Способ коррекции гемодинамики у новорожденных, перенесших гипоксию. Патент 2067454 от 10.10.1996.
 23. Семенова И. Г., Баллюзек М. Ф., Новиков Ю. А., Тугушева Ф. А. Эффективность терапии больных хронической сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца препаратом цитохром С // Фарматека. 2013. № 10. С. 91–96.
 24. Смирнов А. В., Криворучко Б. И. Антигипоксанты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 2. С. 50–55.
 25. Смирнов А. В., Криворучко Б. И., Зарубина И. В. и др. Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств. СПб, 1996. С. 163–164.
 26. Соколов В. О., Морозова Н. В., Флоренцева С. С., Веселов А. В., Морозов М. А. Оценка влияния препарата «Цитохром С» на восстановление зрительных функций у больных с помутнением роговицы после перенесенных кератитов // Офтальмологические ведомости. 2017. Т. 10. № 2. С. 79–86.
 27. Сукало А. В., Ткаченко А. К., Хрусталева Е. К., Чичко А. М., Марочкина Е. М. Транзиторные нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 3. С. 5–11.
 28. Усенко Л. В., Мальцева Л. А., Царев А. В. Ишемический инсульт с позиции реаниматолога: современные подходы к интенсивной терапии // Общая реаниматология. 2005. № 1. С. 60–70.
 29. Чельцов В. В., Мартынов А. И., Гущина Ю. Ш., Илларионова Т. С., Коровякова Э. А. Метаболическая терапия при хронической сердечной недостаточности // Терапия. 2016. Т. 4, № 8. С. 54–60.
 30. Шабалов Н. П., Ярославский В. К., Ходов Д. А., Любименко В. А. Асфиксия новорожденных. Л.: Медицина, 1990. С. 170–171.
 31. Юлдашев К. Ю., Самандров М. Я., Велизаде Э. М. Влияние цитохрома С на показатели центральной гемодинамики при остром инфаркте миокарда // Поликлиника. 2010. № 2. С. 57–58.
 32. Bai Y. W., Sosnick T. R., Mayne L., Englander S. W. Protein folding intermediates: Native-state hydrogen exchange // Science. 1995. Vol. 269. P. 192–197.
 33. Scaife J. F., Hill B. The uncoupling of oxidative phosphorylation by ionizing radiation // Can J Biochem Physiol. 1962. Vol. 40. P. 1025–1042.
 34. Van Bekkum D. W. Oxidative phosphorylation in some radiosensitive tissues after irradiation // Ciba Pound. Symp. Ionizing Radiation Cell Metab. 1965. P. 77–89.
 35. Wallace C. J. A., Mascagnill P., Chait B. T., Collawn J. F., Patersons Y., Proudfoot A. E. I., Kent S. B. H. Substitutions engineered by chemical synthesis at three conserved sites in mitochondrial cytochrome C // The journal of biological chemistry. 1989. Vol. 264, № 26. P. 15199–15209.



ЦИТОХРОМ С

Лиофилизат 10 мг для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного применения

Оригинальный цитопротектор широкого спектра действия, не вызывающий лекарственной толерантности

Цитохром С – ключевая молекула важнейших биохимических процессов, происходящих в митохондриях клетки человека.

Цитохром С – важнейший компонент дыхательной цепи митохондрий в клетках организма человека, играющий ключевую роль в процессах тканевого дыхания, усиливает энергетический потенциал клетки, особенно при ишемии и гипоксии.

► Кардиология

Хроническая сердечная недостаточность

► Гепатология

Острые и хронические вирусные гепатиты

► Хирургия и клиника неотложных состояний

Тяжелые травмы. Во время предоперационной подготовки и послеоперационном периоде ведения пациентов

► Пульмонология

Воспалительные заболевания, бронхиальная астма

► Токсикология

Отравление угарным газом.
Отравление снотворными лекарственными средствами

► Педиатрия

Асфиксия новорожденных



Энергия и жизнеспособность каждой клетки!



Основано в 1937
САМСОН-МЕД

Россия, 196158, Санкт-Петербург,
Московское шоссе, дом 13
тел./факс: +7(812)329-43-66/702-45-92
samsommed.ru

Органопротективные свойства гипотензивной терапии как профилактика развития «сосудистой» коморбидности

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

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

** ГБУЗ ГП № 6 ДЗМ, Москва

Резюме. Изучено влияние ранней фармакологической органопroteкции на течение основного заболевания, качество жизни и прогноз больных артериальной гипертензией 1–2 степеней. Определены эффективность и безопасность фиксированной низкодозовой комбинации эналаприла, метопролола тартрата, индапамида и винпоцетина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, органы-мишени, органопroteкция.

Abstract. Influence of early pharmacological organoprotection on the clinical course of the main disease was studied, as well as quality of life, and forecast for patients with arterial hypertension 1–2 degrees. Efficiency and safety of fixed low-dosage combination of enalapril, metoprolol tartrate, indapamide and vinpocetine were defined.

Keywords: arterial hypertension, comorbidity, «target» organs, organoprotection.

Повреждение органов-мишеней в результате длительного повышения артериального давления (АД) является самостоятельным и независимым от степени артериальной гипертензии (АГ) фактором, который способствует развитию заболеваний, сопутствующих ей, а также их кумулятивных неблагоприятных исходов.

Сценарий течения АГ (влияние заболевания на качество жизни и прогноз больного; наличие осложнений и т.д.) зависит от многих факторов, в том числе от своевременно начатой фармакологической органопroteкции, которая способна комплексно влиять на основные звенья патогенеза АГ (ренин-ангиотензин-альдостероновую, симпатoadреналовую, калликреин-кининовую системы, а также на натрий-зависимый механизм повышения АД).

На ранних стадиях АГ у пациентов с высоким риском развития ее осложнений для длительной терапии логично выбирать гипотензивные препараты, обладающие достаточным гипотензивным эффектом уже при назначении низких доз (профилакти-

ка гипотонии и минимизация нежелательных явлений лечения), а также максимально выраженными органопротективными свойствами. При этом предпочтение следует отдавать низкодозовым фиксированным комбинациям, которые, несомненно, повышают комплаенс и дисциплину больных.

Основными принципами комбинирования гипотензивных препаратов являются: потенцирование гипотензивного эффекта одного вещества другим; расширение спектра органопroteкции, так актуальной в связи с поражением при АГ ряда органов-мишеней; синергизм плеiotропных влияний; а также максимально полное торможение фундаментальных «китов» патогенеза АГ, а именно: симпатической нервной системы (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и натрий-объем-зависимого механизма повышения АД [1].

Помнить о приверженности к лечению следует с первого контакта с больным, так как задатки адекватного комплаенса должны быть сформированы в сравнительно молодом возрасте, когда пациенты еще не считают нужным регулярно принимать медикаменты и уверены, что справятся с начальными проявлениями своих заболева-

ний (так называемыми «факторами риска») посредством отказа от вредных привычек, ведения спортивного образа жизни и силы воли.

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

Кроме того, применение фиксированных комбинаций, содержащих в своем составе сбалансированные дозы лекарственных веществ, не взаимодействующих между собой на различных уровнях, освобождает врача от очевидных сомнений в правильности своих назначений с позиции безопасного сочетания данных медикаментов.

Закономерно, что подобные высокоорганопротективные фиксированные комбинации должны присутствовать в лекарственных формулах лечебно-профилактических учреждений и предназначаться больным как с начальными проявлениями АГ, так и пациентам с высоким риском развития ее осложнений.

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

Одним из современных многокомпонентных низкодозовых отечественных лекарственных средств, направленных на повышение комплаенса больных АГ 1-й и 2-й степени, является препарат Гипотэф.

Неподдельный интерес исследователей и врачей к данному препарату связан прежде всего с его уникальным составом и способностью к комплексной цито- и органопротекции.

Влияние ранней Фармакологической Органопротекции на Развитие осложнений Артериальной гипертензии в условиях низкой приверженности к лечению (ФОРСАЖ)

Целью исследования было определить влияние ранней фармакологической органопротекции на течение основного заболевания, качество жизни и прогноз больных артериальной гипертензией 1–2 степеней.

Задачи исследования:

- изучить спектр органопротективных свойств различных лекарственных препаратов (в т. ч. комбинированных), применяемых в терапии АГ;
- изучить особенности органопротекции, оказываемой фиксированной низкодозовой комбинацией эналаприла, метопролола тартрата, индапамида и винпоцетина (препарат Гипотэф);
- определить эффективность и безопасность данной фиксированной комбинации.

Материалы исследования

Авторы провели ретроспективный анализ медицинской документации 517 амбулаторных пациентов трудоспособного возраста (средний возраст $51,8 \pm 4,3$ года) с верифицированным диагнозом АГ 1-й и 2-й степени и дополнительными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (в т. ч. избыточная масса тела, дислипидемия, частые стрессы на работе и дома, малоподвижный образ жизни, курение и т. д.).

Данные пациенты не переносили кардио- и цереброваскулярных катастроф (инсульт, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочных артерий), а также хирургических вмешательств на сосудах; не имели тяжелых декомпенсированных заболеваний, хронических привычных интоксикаций (кроме

курения), а также признаков активной инфекции, включая гнойные процессы, туберкулез и инфекционный эндокардит.

Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [2] и Российского кардиологического общества (РКО) [3] подобным пациентам следует заниматься модификацией своего образа жизни, а также коррекцией и устранением факторов, предрасполагающих к развитию ССЗ. С целью первичной профилактики ССЗ им рекомендуется ежедневно получать плановую консервативную терапию АГ, в составе которой должны быть современные эффективные и безопасные антигипертензивные препараты, обладающие органопротективными и плеiotропными свойствами (как в режиме монотерапии, так и в виде комбинаций (в т. ч. фиксированных)).

Так, из 517 человек 284 пациента (54,9%) некоторое время назад начали получать гипотензивные препараты в режиме монотерапии, а 233 пациента (45,1%) — в виде комбинаций. Из 233 человек, находящихся на комбинированной терапии, 113 пациентов (48,5%) лечились комбинациями отдельных препаратов, а 120 пациентов (51,5%) — фиксированными комбинациями. Детализация основных классов гипотензивных препаратов представлена в табл. 1.

В наблюдаемую группу (группа 1) вошли дополнительные 70 пациентов (40 мужчин (57,1%) и 30 женщин (42,9%)), средний возраст $52,6 \pm 3,9$ года), которые получали фиксированную низкодозовую комбинацию Гипотэф, включающую 5 мг эналаприла; 25 мг метопролола тартрата; 0,75 мг индапамида и 2,5 мг винпоцетина. Данная фиксированная комбинация была назна-

Таблица 1

Антигипертензивная терапия (n = 587)

Класс препаратов	Количество пациентов
Монотерапия (n = 284)	
Ингибиторы АПФ (иАПФ)	118 (41,5%)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)	73 (25,7%)
Тиазидоподобные диуретики (ТПД)	37 (13,0%)
Блокаторы кальциевых каналов (БКК)	26 (9,2%)
β-адреноблокаторы (БАБ)	14 (4,9 %)
Агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР)	8 (2,8%)
Тиазидные диуретики (ТД)	5 (1,8%)
α-адреноблокаторы (ААБ)	3 (1,1%)
Комбинированная терапия (n = 233)	
Комбинации отдельных препаратов (n = 113)	
иАПФ + ТД	18 (15,9%)
иАПФ + ТПД	21 (18,6%)
АРА + ТД	14 (12,4%)
АРА + ТПД	17 (15,1%)
иАПФ + БАБ	9 (7,9%)
АРА + БАБ	7 (6,2%)
иАПФ + БКК	14 (12,4%)
АРА + БКК	11 (9,7%)
АИР + ТПД	2 (1,8%)
Фиксированные комбинации (n = 120)	
иАПФ + ТД	31 (25,8%)
иАПФ + ТПД	27 (22,5%)
АРА + ТД	17 (14,2%)
АРА + ТПД	8 (6,7%)
иАПФ + БКК	22 (18,3%)
АРА + БКК	15 (12,5%)
Наблюдаемая группа (n = 70)	
иАПФ + ТПД + БАБ	70 (100%)

Таблица 2

Гипотензивная терапия в наблюдаемых группах (n = 140)

Класс препаратов	Количество пациентов
Группа 1 (n = 70)	
Эналаприл 5 мг + индапамид 0,75 мг + метопролола тартрат 25 мг + винпоцетин 2,5 мг (препарат Гипотэф)	70 (100%)
Группа 2 (n = 70)	
Эналаприл 5 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	7 (10,0%)
Рамиприл 2,5 мг + гидрохлортиазид 12,5	4 (5,7%)
Лизиноприл + гидрохлортиазид	2 (2,9%)
Рамиприл + индапамид	8 (11,4%)
Периндоприл + индапамид	10 (14,3%)
Валсартан + гидрохлортиазид	4 (5,7%)
Лозартан + гидрохлортиазид	5 (7,1%)
Азилсартан + хлорталидон	2 (2,9%)
Рамиприл + бисопролол	3 (4,9%)
Эналаприл + бисопролол	1 (1,4%)
Периндоприл + бисопролол	1 (1,4%)
Лизиноприл + метопролола сукцинат	1 (1,4%)
Лозартан + бисопролол	2 (2,9%)
Валсартан + бисопролол	1 (1,4%)
Лозартан + метопролола тартрат	1 (1,4%)
Эналаприл + амлодипин	5 (7,1%)
Периндоприл + амлодипин	4 (5,7%)
Рамиприл + амлодипин	1 (1,4%)
Лизиноприл + фелодипин	1 (1,4%)
Лозартан + амлодипин	3 (4,9%)
Валсартан + амлодипин	2 (2,9%)
Кандесартан + фелодипин	1 (1,4%)
Телмисартан + амлодипин	1 (1,4%)

чена пациентам их лечащими врачами на свое усмотрение до включения в настоящую неинтервенционную программу.

Для изучения эффективности и безопасности терапии, проводимой у пациентов группы 1, из пациентов, вошедших в ретроспективный анализ (n = 517), была сформирована такая же по численности группа сравнения (группа 2), в которую вошли больные (n = 70), сопоставимые с пациентами из группы 1 по возрасту (средний возраст $50,1 \pm 4,2$ года), полу (33 мужчины (47,1%) и 37 женщин (52,9%)), степени тяжести АГ, набору и выраженности факторов риска, а также спектру, давности и тяжести сопутствующих заболеваний ($p > 0,05$).

Дальнейшее наблюдение авторы проводили за 140 больными: 70 пациентами группы 1 (комбинированная гипотензивная терапия 5 мг эналаприла, 25 мг метопролола тартрата, 0,75 мг индапамида и 2,5 мг винпоцетина) и 70 пациентами группы 2 (стандарт-

ная комбинированная гипотензивная терапия в средних дозах один раз в день) (табл. 2).

Сравнение факторов риска и соматического статуса у наблюдаемых пациентов представлено в табл. 3.

После сопоставления тяжести коморбидной патологии с опросником CIRS суммарный балл для пациентов группы 1 составил 9,6, а пациентов группы 2 — 10,8 ($p < 0,05$). Таким образом, в обеих подгруппах тяжесть коморбидности была примерно одинакова и соответствовала легкой степени.

В связи с основной и сопутствующей патологией все пациенты получали комплексную медикаментозную терапию, которая была сопоставима в основной и контрольной группах ($p > 0,05$) (табл. 4).

Среднее количество международных непатентованных наименований (МНН), принимаемых одним больным в группе 1 дополнительно к лечению основного заболевания, составило 2,7, а в группе 2 — 2,4 ($p > 0,05$).

Таким образом, начиная с молодого и среднего возраста у большинства пациентов присутствует ряд факторов риска, которые не воспринимаются ими в качестве начальных проявлений неосложненного течения их потенциальных заболеваний, а также имеются множественные предпосылки для появления феноменов, сопровождающих будущую коморбидную патологию (полипрагмазия, низкий комплаенс, бесконтрольный прием медикаментов, отсутствие самоконтроля симптомов заболеваний).

Методы исследования

Оценку клинических (частота сердечных сокращений (ЧСС)); уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления; приверженность к терапии) и лабораторных (общий и биохимический анализ крови) параметров проводили исходно, а также через 6 месяцев (180 дней) и 12 месяцев (360 дней) после подписания информированного согласия. Оценку инструментальных (основные показатели эхокардиографии (ЭХО-КГ); системной артериальной жесткости (индекс CAVI); ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) магистральных артерий головы; суточного мониторингирования АД (СМАД)) параметров проводили исходно, а также через 12 месяцев (360 дней) после подписания информированного согласия.

Синописис наблюдательной программы представлен в табл. 5.

Скрининговые процедуры подразумевали общеклинический осмотр больного, сбор жалоб и анамнеза, выявление АГ 1-й и 2-й степени на фоне общепринятых факторов риска (курение, дислипидемия, стрессы, склонность к тахикардии, малоподвижный образ жизни и т. д.), а также получение письменного информированного согласия пациента на участие в настоящем наблюдательном исследовании, включающего указание на минимальную нагрузку на больного.

Сбор информации о нежелательных явлениях начинался с момента подписания пациентом информированного согласия.

Статистическую обработку результатов осуществляли в программах Microsoft Excel и Statistica (version 6.0) с применением следующих статистических методик: вычисление среднего значения, вычисление стандартного отклонения, расчет достоверности

Таблица 3

Сопутствующая патология в наблюдаемых группах (n = 140)		
Показатель	Группа 1 (n = 70)	Группа 2 (n = 70)
Анамнез «сосудистых катастроф» (n = 0)	0 (0%)	0 (0%)
Операции на сосудах (n = 0)	0 (0%)	0 (0%)
Алкогольная зависимость (n = 0)	0 (0%)	0 (0%)
Онкологические заболевания (n = 0)	0 (0%)	0 (0%)
Бронхиальная астма (n = 0)	0 (0%)	0 (0%)
Подагра (n = 0)	0 (0%)	0 (0%)
АГ 1-й степени (n = 38)	17 (24,3%)	21 (30,0%)
АГ 2-й степени (n = 102)	53 (75,7%)	49 (70,0%)
Курение (n = 33)	16 (22,9%)	17 (24,3%)
Дислипидемия (n = 62)	30 (42,9%)	32 (45,7%)
Избыточная масса тела (n = 32)	15 (21,4%)	17 (24,3%)
Указания на частые стрессы (n = 97)	45 (64,3%)	52 (74,3%)
Гиподинамия (n = 89)	42 (60,0%)	47 (67,1%)
Эпизоды тахикардии (n = 42)	24 (34,3%)	18 (25,7%)
Ночное апноэ (n = 29)	16 (41,4%)	13 (18,6%)
ИБС, стабильная стенокардия (n = 7)	4 (5,7%)	3 (4,3%)
ИБС, фибрилляция предсердий (n = 26)	14 (20,0%)	12 (17,1%)
СД 2-го типа, неосложненный (n = 23)	12 (17,1%)	11 (15,7%)
ХСН I–IIa стадии 1–2 ФК; ФВ $\geq$ 50% (n = 12)	6 (8,6%)	6 (8,6%)
ХБП 1–2 стадии (n = 14)	8 (11,4%)	6 (8,6%)
ХОБЛ I стадии, вне обострения (n = 11)	6 (8,6%)	5 (7,1%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (n = 9)	5 (7,1%)	4 (5,7%)
Желчнокаменная болезнь (n = 15)	9 (12,9%)	6 (8,6%)
Мочекаменная болезнь (n = 8)	3 (4,3%)	5 (7,1%)
Ревматоидный артрит (n = 6)	4 (5,7%)	2 (2,6%)
Остеоартроз (n = 16)	7 (10,0%)	9 (12,9%)

Примечание. * Соответствует значению $p < 0,05$ (при сравнении показателей внутри групп).

и критерия Стьюдента, построение диаграмм и гистограмм.

Различия между группами считали достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

За 360 дней амбулаторного наблюдения в сравниваемых группах претерпело изменение большинство мониторируемых параметров.

Ни в одной из наблюдаемых групп/подгрупп случаев смерти (от любой причины), а также случаев развития сосудистых «катастроф» зафиксировано не было.

У всех мониторируемых больных АГ за время наблюдения отмечалось отчетливое снижение цифр как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) артериального давления (рис. 1 и 2).

Как видно из рис. 1, в группе 1 динамика снижения САД составила 11,1%, ($p < 0,05$), а в группе 2 — 10,7% ($p < 0,05$). Различия в снижении САД между

Таблица 4

Сопутствующая терапия в наблюдаемых группах (n = 140)

Показатель	Группа 1 (n = 70)	Группа 2 (n = 70)
Антикоагулянты (n = 21)	12 (17,1%)	9 (12,9%)
Антиагреганты (n = 28)	16 (22,9%)	12 (17,1%)
Нитраты (n = 4)	2 (2,6%)	2 (2,6%)
Гиполипидемические (n = 47)	22 (31,4%)	25 (35,7%)
Метаболическая (n = 17)	8 (11,4%)	9 (12,9%)
Антиаритмики (n = 22)	12 (17,1%)	10 (14,3%)
Гипогликемические (n = 18)	10 (14,3%)	8 (11,4%)
Антациды (n = 13)	7 (10,0%)	6 (8,6%)
НПВС (n = 27)	12 (17,1%)	15 (21,4%)
Спазмолитики (n = 15)	6 (8,6%)	9 (12,9%)
Ингаляционные кортикостероиды (n = 2)	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Ингаляционные β -агонисты (n = 5)	3 (4,3%)	2 (2,6%)

Примечание. * Соответствует значению $p < 0,05$ (при сравнении показателей внутри групп).

наблюдаемыми группами были недостоверными ($p > 0,05$).

Как следует из рис. 2, в группе 1 ДАД снизилось на 10,3% ($p < 0,05$), а в группе 2 — на 10,1% ($p < 0,05$). Различия

в снижении ДАД между наблюдаемыми группами были недостоверными ($p > 0,05$).

Для более полной оценки гипотензивного эффекта сравниваемых

Таблица 5

Процедуры наблюдательной программы (n = 140)

Процедуры наблюдения	День наблюдения		
	1-й	180-й	360-й
Информированное согласие	X		
Скрининг* и рандомизация	X		
Оценка клинических показателей (АД, ЧСС)	X	X	X
Оценка сопутствующей терапии	X	X	
Эритроциты, т/л	X	X	X
Гемоглобин, г/л	X	X	X
Тромбоциты, г/л	X	X	X
Лейкоциты, г/л	X	X	X
Общий белок, г/л	X	X	X
Альбумины, г/л	X	X	X
Глюкоза крови, ммоль/л	X	X	X
Гликированный гемоглобин, %	X	X	X
Креатинин, мкмоль/л	X	X	X
Мочевина, ммоль/л	X	X	X
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	X	X	X
Общий холестерин, ммоль/л	X	X	X
ЛПНП, ммоль/л	X	X	X
Триглицериды, ммоль/л	X	X	X
ЛПВП, ммоль/л	X	X	X
Индекс атерогенности абс.	X	X	X
Общий билирубин, мкмоль/л	X	X	X
АСТ, Ед/л	X	X	X
АЛТ, Ед/л	X	X	X
ЩФ, Ед/л	X	X	X
Системная артериальная жесткость (CAVI)	X		X
Эхокардиография (ММЛЖ)	X		X
УЗДГ магистральных артерий головы	X		X
СМАД	X		X
Оценка приверженности к лечению		X	X
Оценка неблагоприятных явлений		X	X

Примечание. * Все скрининговые процедуры выполнены в течение первых суток.

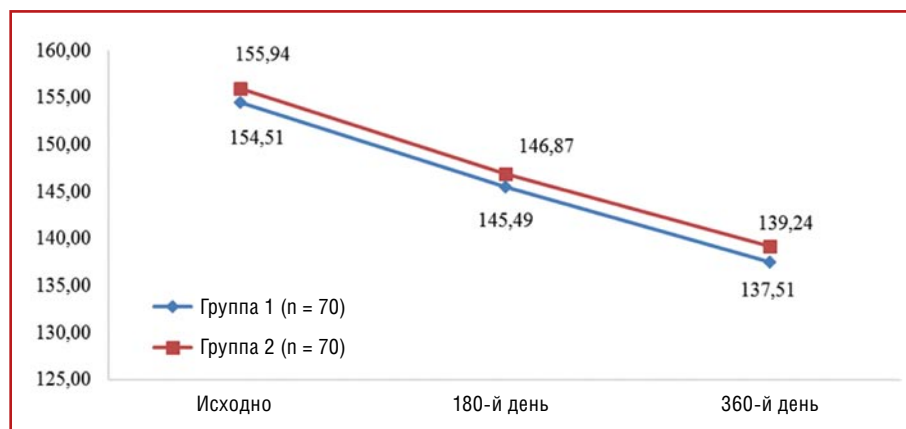


Рис. 1. Динамика систолического АД (мм рт. ст.)

комбинаций дважды за год всем пациентам было проведено СМАД, результаты которого представлены в табл. 6.

Как следует из табл. 6, в обеих наблюдаемых группах отмечалось достоверное снижение дневного и ночного САД, ночного ДАД, пульсового

АД (ПАД), суточного индекса (СИ) САД и ДАД, индекса времени (ИВ) САД и ДАД, а также дневной вариабельности САД ($p < 0,05$). Различия между группами по динамике данных показателей было незначительным ($p > 0,05$).

Таким образом, комбинация эналаприла, индапамида, метопролола тартрата и винпоцетина при правильном режиме дозирования, титрации дозы и соблюдении комплаенса пациентами показала гипотензивный эффект, сопоставимый с таковым большинства современных комбинаций (в т. ч. фиксированных).

Возвращаясь к режиму дозирования, исходно данную комбинацию 56 человек получали в виде приема один раз в день, а 14 пациентов — дважды в день. К 180-му дню было отмечено, что удвоение дозы препарата потребовалось еще 23 больным, а к 360-му дню — еще 21 пациенту. В итоге к завершению наблюдения Гипотэф дважды в сутки принимали 58 (82,9%) из 70 больных, при этом ни у одного мониторируемого пациента не было отмечено резкого или избыточного снижения АД, а также случаев гипотонии, что свидетельствует о безопасности данной комбинации в терапии АГ.

Из 70 пациентов группы 2 к 360-му дню назначенную один раз в день комбинацию гипотензивную терапию пришлось видоизменять 48 больным (68,6%): усиливать утренний прием введением дополнительного приема одного из компонентов терапии вечером и/или делить фиксированную комбинацию на отдельные компоненты, при этом в группе 2 констатировано 3 случая гипотонии ($p > 0,05$), не повлекших отказ от назначенной терапии, но потребовавших коррекции режима ее дозирования и кратности приема.

Учитывая данные результаты, следует сделать вывод о мягком гипотензивном эффекте препарата Гипотэф, который обусловлен низкими дозами его составляющих, а также, вероятно, об его недостаточной эффективности в качестве препарата выбора у больных, нуждающихся в усилении ранее назначенной гипотензивной терапии, в т. ч. у пациентов с плохо контролируемой, рефрактерной и тяжелой АГ 3-й степени.

Говоря о приверженности к лечению, к 360-му дню наблюдения регулярного приема ранее назначенные гипотензив-

ные препараты продолжали исправно принимать 106 из 140 пациентов с АГ 1-й и 2-й степени. Значит, от проводимой терапии полностью (самостоятельная отмена препарата и/или замена препарата лечащим врачом) или частично (пропущен очередной прием лекарства) в общей сложности отказались 34 пациента: 15 человек (44,1%) из группы 1 и 19 человек (55,9%) из группы 2 (рис. 3).

Как следует из рис. 3, четырехкомпонентная фиксированная комбинация сохраняла комплаенс пациентов на высоком уровне на 11,8% эффективнее большинства двойных комбинаций ($p < 0,05$).

Таким образом, в отношении комплаенса фиксированные комбинации в очередной раз зафиксировали свое преимущество перед монотерапией, при этом комбинация с большим количеством компонентов пациенты, по-видимому, отдают большее предпочтение, чем двойным комбинациям, что связано с желанием больных принимать меньшее количество таблеток в день.

За год наблюдения за 140 пациентами случилось 16 неосложненных

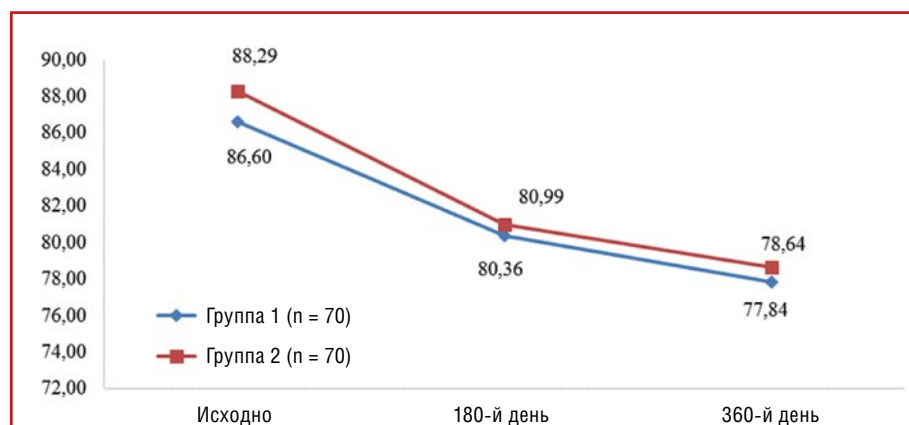


Рис. 2. Динамика диастолического АД (мм рт. ст.)

гипертонических кризов, потребовавших замены терапии: 7 случаев (43,8%) в группе 1 и 9 случаев в группе 2 (56,2%). Экстренная госпитализация по поводу внезапного неосложненного повышения артериального давления потребовалась 2 из 7 пациентов в группе 1 и 3 из 9 пациентов в группе 2. Различия по частоте развития неосложненного гипертонического криза и связанной с ним экстренной госпитализации были недостоверными ($p > 0,05$).

Как видно из табл. 6, за время наблюдения пациенты обеих групп отмечали снижение ЧСС, однако более отчетливым оно было в группе 1, получавшей Гипотэф (рис. 4).

Как видно из рис. 4, в группе 1 динамика снижения ЧСС составила 13,5% ($p < 0,05$), а в группе 2 — 6,3% ($p > 0,05$). Различия степени снижения ЧСС между наблюдаемыми группами составило 7,2% ($p < 0,05$), что, с большой вероятностью, обусловлено нали-

Таблица 6

Динамика показателей СМАД

Показатель	Группа 1 (n = 70)		Группа 2 (n = 70)	
	Исходно	360-й день	Исходно	360-й день
Среднее САД за сутки	144,49*	130,09	144,64*	130,49
Среднее ДАД за сутки	77,95	75,88	79,38	77,31
Средняя ЧСС за сутки	75,76*	66,61	73,71	70,49
Среднее САД за день	154,51*	133,36	155,94*	134,47
Среднее ДАД за день	86,60*	81,04	88,29*	80,96
Средняя ЧСС за день	74,90*	69,56	76,83*	68,79
Среднее САД за ночь	134,47*	126,83	133,34*	126,50
Среднее ДАД за ночь	73,66	70,71	74,47	73,26
Средняя ЧСС за ночь	63,61*	58,66	64,60	62,20
Среднее пульсовое АД за сутки	66,54*	54,21	65,25*	53,18
Циркадный индекс (ЦИ)	1,36	1,31	1,32	1,34
Суточный индекс (СИ) САД	12,71*	4,70	14,25*	5,83
Суточный индекс (СИ) ДАД	19,75*	12,49	20,04*	8,69
Индекс времени (ИВ) САД	45,00*	31,70	43,66*	31,34
Индекс времени (ИВ) ДАД	46,00*	29,86	45,84*	29,27
Вариабельность САД за день	18,67*	15,53	19,27*	15,37
Вариабельность ДАД за день	15,26	14,44	15,30	14,54
Вариабельность САД за ночь	13,03	11,61	12,57	11,13
Вариабельность ДАД за ночь	12,40	10,60	12,41	10,43

Примечание. * Соответствует значению $p < 0,05$ (при сравнении показателей внутри группы).

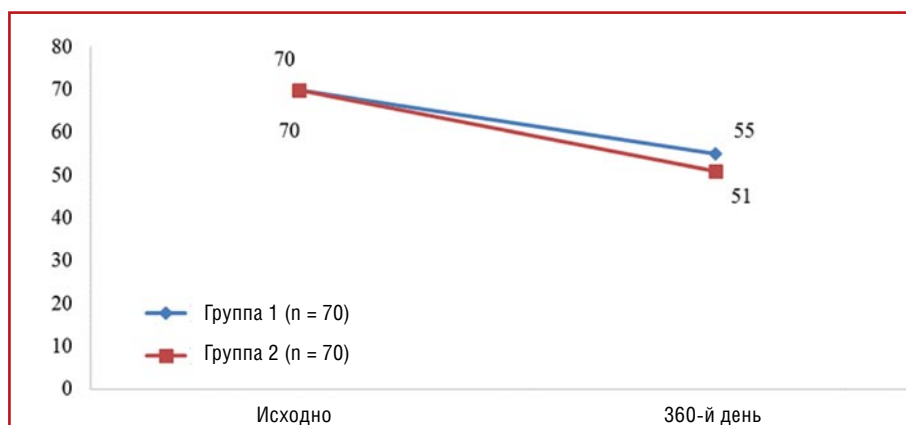


Рис. 3. Приверженность к терапии через 360 дней лечения (ед.)

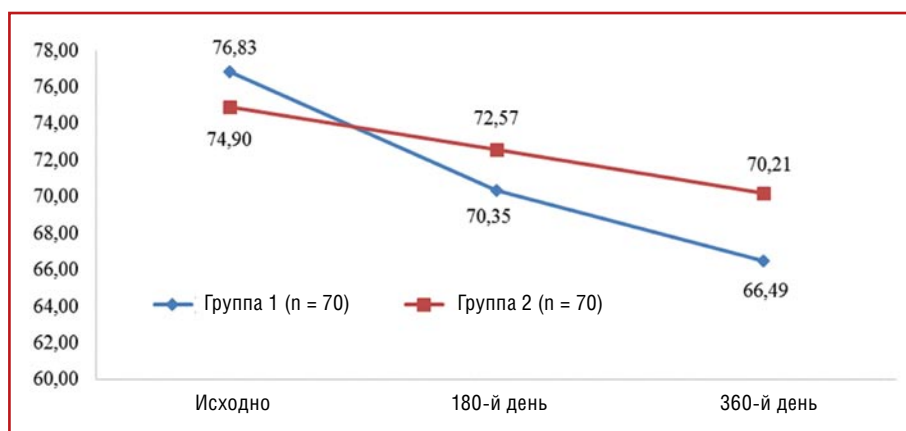


Рис. 4. Динамика частоты сердечных сокращений (раз в минуту)

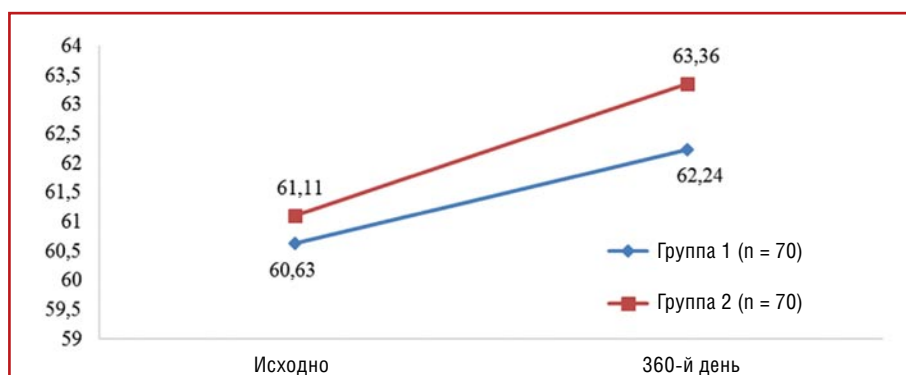


Рис. 5. Динамика фракции выброса левого желудочка (%)

чием в терапии пациентов группы 1 бета-адреноблокатора.

Таким образом, учитывая достаточный отрицательный хронотропный эффект 25 мг метопролола тартрата, одной из клинико-фармакологических ниш данной комбинации является АГ 1-й и 2-й степени у пациентов со склонностью к тахикардии.

За 360 дней амбулаторного наблюдения дважды у всех пациентов были оценены такие эхокардиографиче-

ские параметры, как фракция выброса (ФВЛЖ) и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), их динамика отражена на рис. 5 и 6.

Как видно из данных, представленных на рис. 5 и 6, в зависимости от варианта терапии за время амбулаторного наблюдения (исходно и через 360 дней) практически не различались как годовая динамика ФВЛЖ (увеличение на 2,6% в группе 1 ($p > 0,05$), увеличение на 3,5% в группе 2 ($p > 0,05$)), так

и ММЛЖ (уменьшение на 0,8% в группе 1 ($p > 0,05$), уменьшение на 0,6% в группе 2 ($p > 0,05$)).

Таким образом, фиксированная низкодозовая комбинация эналаприла, индапамида, метопролола тартрата и винпоцетина продемонстрировала собственные кардиопротективные свойства (контроль АД, нормализация вариабельности АД, контроль ЧСС, уменьшение числа экстрасистол, замедление прогрессирования ремоделирования левого желудочка, профилактика систолической дисфункции), сопоставимые с таковыми у основных рациональных гипотензивных комбинаций, доступных для назначения в настоящее время.

В дополнение к инструментальным методам обследования всем пациентам дважды с помощью измерения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) была оценена динамика системной артериальной жесткости (рис. 7).

Как видно из кривых на рис. 7, у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, исходные значения индекса CAVI были повышены незначительно. На фоне модификации образа жизни и комбинированной гипотензивной терапии, включающей в себя блокаторы кальциевых каналов, тиазидоподобные диуретики и прочие препараты, способные уменьшать сосудистую жесткость, данный показатель уменьшился в течение года в обеих группах. Так, в группе 1 системная артериальная жесткость снизилась на 22,1% ($p < 0,05$), а в группе 2 — на 15,3% ($p < 0,05$). Динамика снижения показателей сердечно-лодыжечного сосудистого индекса между группами составила 6,8% ($p < 0,05$).

В дополнение к индексу CAVI всем больным за период наблюдения дважды проведена УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи (общие сонные артерии (ОСА), среднемозговые артерии (СМА), позвоночные артерии (ПА)), выявившая отсутствие отрицательной церебральной динамики, связанной с сохранением на прежнем уровне их просвета, толщины и структуры стенок, а также линейной скорости кровотока (табл. 7).

Таким образом, Гипотэф при условии коррекции образа жизни и устранения негативного воздействия факторов риска способен оказывать собственные ангио- и церебропротек-

тивные эффекты (снижение системной и церебральной артериальной сосудистой жесткости, вазодилатация магистральных сосудов головы и шеи), сопоставимые и превышающие таковые у большинства современных гипотензивных комбинаций, что делает его препаратом выбора для профилактики и базовой терапии когнитивных нарушений.

Изучение лабораторной динамики большинства показателей общего и биохимического анализов крови продемонстрировало безопасность современных гипотензивных препаратов, в т. ч. в составе комбинаций в отношении негативного влияния на них (табл. 8).

Так, на фоне проводимой гипотензивной терапии средние величины показателей, представленных в табл. 8, не претерпели достоверных изменений как внутри какой-либо группы, так и при сопоставлении групп. При этом, как следует из табл. 8, единственным параметром, изменившимся за 360 дней терапии в положительную сторону, была скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая увеличилась на 9,6% в группе 1 ($p < 0,05$) и на 9,8% в группе 2 ($p < 0,05$). Различия между группами по динамике СКФ были недостоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, фиксированная комбинация эналаприла, индапамида, метопролола тартрата и винпоцети-

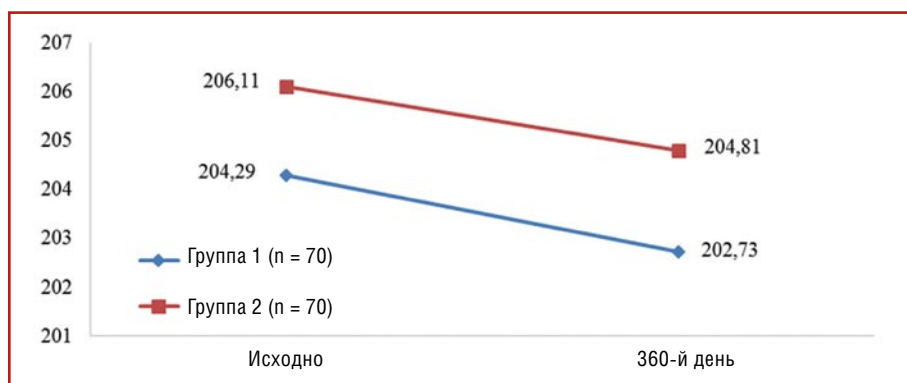


Рис. 6. Динамика массы миокарда левого желудочка (г)

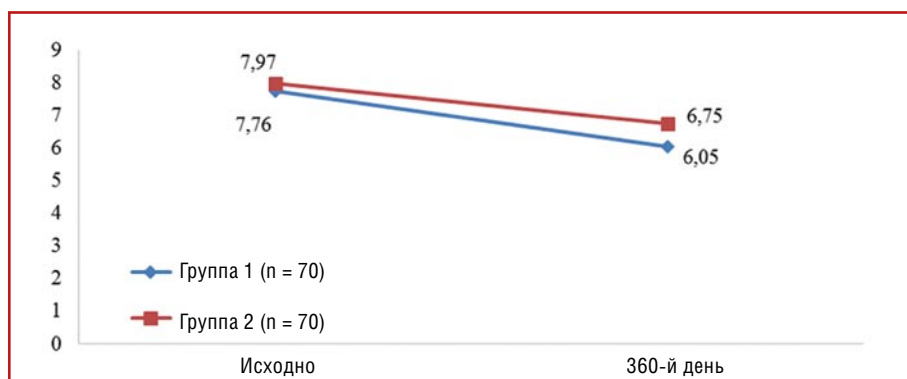


Рис. 7. Динамика индекса САВИ (%)

на показала способность к опосредованной нефропротекции (повышение скорости клубочковой фильтрации), сопоставимой с таковой у широко-

го круга современных гипотензивных лекарственных средств.

В то же время следует помнить, что почками осуществляется элимина-

Таблица 7

Динамика УЗДГ

Показатель	Группа 1 (n = 70)		Группа 2 (n = 70)	
	Исходно	360-й день	Исходно	360-й день
Диаметр ОСА	5,09	5,12	5,13	5,57
КИМ ОСА	0,84	0,72	0,85	0,78
Vmax СМА	80,66	80,91	81,10	81,24
Vmin СМА	40,35	40,48	40,49	40,59
V средняя СМА	56,86	57,16	57,51	57,83
Индекс Стюарта (ISD) СМА	2,01	2,01	2,01	2,01
Индекс резистентности (RI) СМА	0,50	0,50	0,50	0,50
Пульсационный индекс (PI) СМА	0,71	0,71	0,70	0,71
Vmax ПА	52,60	52,73	52,55	52,67
Vmin ПА	25,05	25,15	25,41	25,49
V средняя ПА	32,02	25,18	32,00	25,51
Индекс Стюарта (ISD) ПА	2,11	2,11	2,08	2,08
Индекс резистентности (RI) ПА	0,52	0,52	0,52	0,52
Пульсационный индекс (PI) ПА	0,87	1,11	0,85	1,08

Примечание. * Соответствует значению $p < 0,05$ (при сравнении показателей внутри группы).

Динамика общего и биохимического анализа крови

Показатель	Группа 1 (n = 70)		Группа 2 (n = 70)	
	Исходно	360-й день	Исходно	360-й день
Гемоглобин, г/л	126,71	123,83	127,51	121,60
Эритроциты, т/л	4,37	4,15	4,49	4,34
Лейкоциты, г/л	7,36	7,69	7,43	7,22
Тромбоциты, г/л	286,84	261,39	290,29	272,83
СОЭ, мм/час	12,99	10,14	14,04	10,27
Общий белок, г/л	70,84	72,54	71,54	70,64
Альбумины, г/л	42,73	44,16	42,94	43,84
Глюкоза, ммоль/л	5,07	4,80	5,04	4,94
Гликированный гемоглобин, %	4,89	5,20	5,03	5,06
Общий холестерин, ммоль/л	4,50	4,10	4,58	4,20
ЛПНП, ммоль/л	3,29	3,08	3,39	3,13
Триглицериды, ммоль/л	2,24	1,92	2,01	1,71
ЛПВП, ммоль/л	1,07	1,13	1,08	1,09
Индекс атерогенности (ИА), абс.	3,34	2,75	3,44	2,88
Общий билирубин, мкмоль/л	10,73	10,05	10,16	10,14
Креатинин крови, мкмоль/л	83,57	82,56	83,43	82,37
Мочевина, ммоль/л	4,18	4,69	4,19	4,82
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин	94,34*	104,33	96,56*	107,07
Калий, ммоль/л	4,41	4,28	4,53	4,24
Натрий, ммоль/л	139,73	139,26	139,53	141,56
Аспарагиновая трансаминаза (АСТ), ЕД/л	36,36	33,69	35,47	34,19
Аланиновая трансаминаза (АЛТ), ЕД/л	33,24	38,74	32,86	37,47
Щелочная фосфатаза (ЩФ), ЕД/л	100,41	97,01	95,19	99,56

Примечание. * Соответствует значению $p < 0,05$ (при сравнении показателей внутри группы).

ция 20% неизмененного энalapрила (+ до 40% его метаболитов), 5% неизмененного индапамида (+ до 80% его метаболитов) и лишь 5% метопролола тартрата, что, с одной стороны, требует индивидуального подбора и титрации их доз (кроме метопролола тартрата) при лечении больных с почечной дисфункцией, а, с другой стороны, исходно низкие дозы ингредиентов в составе препарата Гипотэф могут являться дополнительным аргументом в пользу его почечной безопасности.

Выводы

У больных среднего (трудоспособного) возраста АГ 1-й и 2-й степени, имеющих множественные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, стартовая терапия фиксированной комбинацией, содержащей низкие дозы энalapрила, индапамида, метопролола тартрата и винпоцетина (в составе препарата Гипотэф, принимаемого внутрь один или два раза в день), [4] обеспечивает должную приверженность к лечению; эффективно и мягко

снижает артериальное давление; обладает высоким профилем безопасности в отношении липидного, углеводного и водно-электролитного профилей; а также характеризуется рядом органопротективных свойств, способствующих:

- повышению эффективности начальной терапии ишемической болезни сердца (замедление прогрессирования системной сосудистой жесткости; уменьшение частоты сердечных сокращений);
- профилактике формирования хронической сердечной недостаточности (замедление ремоделирования миокарда левого желудочка; уменьшение количества экстрасистол и других случаев перебоев в работе сердца);
- предотвращению развития хронической ишемии головного мозга (замедление прогрессирования церебрального атеросклероза, обеспечение церебральной вазодилатации);
- первичной профилактике сосудистых «катастроф» (контроль стабильности АД, уменьшение вариабельно-

сти АД, контроль частоты сердечных сокращений; повышение СКФ);

- улучшению качества жизни больных (облегчение клинического течения АГ; предупреждение раннего поражения органов-мишеней; уменьшение числа медикаментов, принимаемых в течение дня). ■

Литература

1. Wald D. S., Law M., Morris J. K. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11000 Participants from 42 Trials // The American Journal of Medicine. 2009, 122, 290–300.
2. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. 2013, 34, 2159–2219 (doi:10.1093/eurheartj/eh1151);
3. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2013.
4. Скотников А. С., Селезнева М. Г., Хамурзова М. А. Обоснованное назначение комбинированной терапии (на примере артериальной гипертензии) как задача клинического фармаколога // Лечащий Врач. 2016, № 2, с. 30–35.

Современные венотонизирующие препараты: возможности клинической фармакологии и фармакотерапии

М. В. Журавлева, доктор медицинских наук, профессор

С. Ю. Сереброва, доктор медицинских наук, профессор

А. Б. Прокофьев, доктор медицинских наук, профессор

Т. М. Пономаренко

Е. Ю. Демченкова, кандидат медицинских наук

Г. И. Городецкая¹

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

Резюме. Согласно эпидемиологическим исследованиям, хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) страдает от 35–60% населения разных стран. Среди различных методов лечения ХЗВ на любой из стадий болезни может быть рекомендовано применение фармакотерапии. Среди различных средств, влияющих на венозный тонус и симптомы ХЗВ, наиболее изученными на сегодняшний день остаются препараты на основе диосмина. По данным ряда клинических исследований препараты диосмина эффективно уменьшали как объективные, так и субъективные симптомы ХЗВ. Среди многообразия препаратов на основе диосмина появился и воспроизведенный российский препарат, который показал эффективность и безопасность в клинических исследованиях, сопоставимые с известными аналогами.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, венотоники, воспроизведенный препарат, диосмин.

Abstract. According to epidemiological studies of chronic venous disease (CVD) 35–60% of the population in different countries suffer from CVD-related symptoms. Among the various methods of treatment of CVD at any stage of the disease we can use venoactive drugs. Among this drugs the most studied to date are products based on diosmin. According to several clinical studies drugs based on diosmin effectively reduces both objective and subjective CVD-related symptoms. Now among these drugs, there is a Russian analogue which has shown efficacy and safety in clinical trials, comparable with known foreign drugs based on diosmin.

Keywords: chronic venous disease, venoactive drugs, generic, diosmin.

Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) в разных странах страдают 35–60% трудоспособного населения [1].

Согласно крупным исследованиям по оценке венозной недостаточности, проведенным в России в 2004 г., было показано, что 67% женщин и 50% мужчин имеют хронические заболевания вен нижних конечностей [2].

По данным многоцентрового исследования 2007 г., включившего 3788 женщин от 18 до 65 лет, подвергающихся воздействию тех факторов риска развития ХЗВ, которые связаны с современными особенностями жизни (гиподинамия, ожирение), внешние признаки ХЗВ отсутствовали у только 23,1% женщин, при этом более половины российских женщин (52,1%) страдают различными формами ХЗВ с развитием варикозного расширения подкожных вен, отеков и трофических расстройств [3].

Таким образом, разработка лекарственных препаратов для лечения ХЗВ является в настоящее время актуальной проблемой.

В зависимости от стадии заболевания для лечения ХЗВ могут быть рекомендованы как консервативные, так и опе-

ративные методы лечения. Клинический опыт показывает, что лишь 10% больных хронической венозной патологией нуждаются в хирургическом лечении, остальным же необходимо проводить консервативные мероприятия, направленные на улучшение венозного оттока из нижних конечностей [4]. Для ряда пациентов ведущую роль будут играть такие методы лечения, как использование компрессионного трикотажа и фармакотерапия.

Основными показаниями к фармакотерапии ХЗВ, согласно рекомендациям Ассоциации флебологов России, является [5]:

- 1) наличие субъективных симптомов ХЗВ (C0S—C6S по CEAP, см. классификацию ХЗВ ниже);
- 2) ХВН (C3—C6 по CEAP);
- 3) боль и другие проявления синдрома тазового венозного полнокровия;
- 4) профилактика гипостатических и предменструальных отеков;
- 5) профилактика и лечение нежелательных (побочных) явлений после хирургических вмешательств на венозной системе нижних конечностей.

Классификация ХЗВ:

- C0 — нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ;
- C1 — телеангиэктазии или ретикулярные вены;

¹ Контактная информация: harisova@ozonpharm.ru

- С2 — варикозно измененные подкожные вены;
- С3 — отек;
- С4 — трофические изменения кожи и подкожных тканей: а — гиперпигментация и/или варикозная экзема; б — липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи;
- С5 — зажившая венозная язва;
- С6 — открытая (активная) венозная язва.

К базисной фармакотерапии ХЗВ относят флеботропные лекарственные препараты (веноактивные препараты, флебопротекторы, венотоники). Это большая, разносторонняя группа биологически активных веществ, получаемых путем переработки растительного сырья или химического синтеза, объединенных фармакологическими и клиническими эффектами [5].

Согласно данным метаанализа 2005 г., венотоники являются эффективными на всех стадиях ХЗВ, от начальной до тяжелой с выраженными трофическими нарушениями. В некоторых случаях венотоники могут заменять эластическую компрессию [6].

Основной механизм действия венотоников связан с увеличением венозного тонуса на фоне инактивации норадреналина, улучшением реологических свойств крови и положительного влияния на функции эндотелия [7].

Из основных венотоников наиболее изучены g-бензопираны — флавоноиды, препараты на основе диосмина [8].

Ангиопротективный эффект биофлавоноидов стал известен еще в 1937 г., и с того времени проводится изучение препаратов этого ряда.

Препараты на основе диосмина уже в течение 30 лет применяются для лечения хронической венозной недостаточности, лимфедемы и геморроя. Диосмин, наряду с капилляропротективным действием, обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антимуtagenными свойствами [7].

Изначально, при исследовании фармакокинетики диосмина у здоровых добровольцев, было выявлено, что в плазме определяется его липофильный агликон — диосметин [8]. Впоследствии было показано, что диосмин метаболизируется кишечной микрофлорой до диосметина, что увеличивает его абсорбцию. При этом часть препарата метаболизируется бактериями слепой кишки с образованием гиппуровой и бензойной кислот. Биодоступность препарата после приема внутрь составляет примерно 40–57,9%.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 5 часов после приема. Препарат накапливается во всех слоях стенки полых вен и подкожных вен нижних конечностей, в меньшей степени — в почках, печени и легких и других тканях. Объем распределения препарата составляет 62,1 л. Максимальное избирательное накопление диосмина и/или его метаболитов в стенке венозных сосудов отмечается через 9 часов после приема и сохраняется в течение 96 часов.

Находясь в кровеносном русле, диосметин взаимодействует с белками, прежде всего с альбуминами.

Диосмин быстро метаболизируется в печени. Основным метаболитом — гидроксифенилпропионовая кислота. Метаболиты диосмина выводятся преимущественно почками в форме конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Примерно 79% принятого диосмина выводится почками, 11% — кишечником, 2,4% — выводится с желчью. Отмечается энтерогепатическая циркуляция препарата. После приема диосмина, меченного радиоактивным изотопом, примерно 86% препарата выводится почками и кишечником в течение 48 часов.

Препараты диосмина производятся как в гранулах, так и в таблетированной лекарственной форме с покрытием пле-

ночной оболочкой, однако для увеличения биодоступности препарата имеет значение ультразвуковая микронизация [9]. Это было продемонстрировано в исследовании на здоровых добровольцах, когда они получали меченные формы микронизированного и немикронизированного диосмина [10].

Результаты многочисленных клинических испытаний свидетельствуют о том, что на ранних стадиях заболевания (C0S—C2S) все флеботропные лекарственные препараты оказывают хороший терапевтический эффект в отношении субъективных симптомов, но не внешних проявлений (телеангиэктазии, варикозное расширение ретикулярных и подкожных вен) ХЗВ. Вместе с тем при проведении фармакотерапии ранних стадий ХЗВ предпочтение следует отдавать флеботропным лекарственным препаратам, эффективность и безопасность которых доказаны в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях [5].

Необходимо отметить, что максимальный объем клинических и доклинических исследований проводится, как правило, разработчиком и производителем нового, оригинального препарата, что требует достаточно больших вложений на проведение всех этапов вывода оригинального препарата в широкую клиническую практику. После истечения срока патентной защиты оригинального препарата, как правило, появляются воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики). Так как производитель воспроизведенных препаратов может опираться на уже проведенные исследования оригинального (референтного) препарата, то производство препарата-дженерика обходится производителю значительно дешевле, что позволяет повысить доступность лекарственного препарата, при сохранении качества их производства.

Для дженериков является обязательным проведение исследования биоэквивалентности, которое показывает сопоставимость показателей фармакокинетики и сравнительную биодоступность оригинального и генерического препаратов. Данное исследование дает основание говорить о сопоставимой клинической эффективности и безопасности референтного и воспроизведенного лекарственных средств.

В настоящее время в России зарегистрировано и находятся в обращении несколько препаратов с международным непатентованным названием (МНН) «диосмин» в пероральной лекарственной форме в виде таблеток, для многих из которых проведены клинические, в том числе многоцентровые исследования.

Для российского препарата с МНН: «диосмин», торговое наименование Флебифа, было проведено сравнительное клиническое исследование с референтным препаратом [11–15]. Референтный препарат доказал свою эффективность при ХЗВ [11–13], при лечении геморроя [14, 15].

В результате сравнительных клинических исследований препаратов Флебифа (основная группа) и референтного препарата (контрольная группа) было исследовано 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет с хронической венозной недостаточностью разной степени тяжести. На фоне лечения было выявлено достоверное улучшение в обеих группах, что проявлялось в уменьшении малеоларного объема ($p = 0,023$ для основной и $p = 0,0001$ для контрольной группы), уменьшение диаметра общей бедренной вены после лечения при проведении пробы Вальсальвы ($p < 0,0001$ и $p = 0,005$), снижение системного венозного давления ($p = 0,001$ и $p = 0,01$), улучшение показателей качества жизни ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$) и значимое улучшение суммарного показателя по клинической шкале оценки тяжести заболевания VSCC ($p = 0,002$ и $p = 0,0013$) [16].

Таким образом, воспроизведенный препарат Флебоса российского производства показал сопоставимые результаты при проведении исследования биоэквивалентности, а также были отмечены сопоставимые данные по клинической эффективности при проведении клинических исследований у пациентов с ХЗВ.

Заключение

Лечение пациентов, страдающих хронической венозной недостаточностью, предполагает применение эффективных и безопасных лекарственных средств.

Лекарственный препарат Флебоса является качественным воспроизведенным отечественным препаратом с уникальной технологией производства и может применяться для лечения пациентов с ХЗВ наряду с другими лекарственными препаратами на основе полусинтетического диосмина. Применение воспроизведенных лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, безопасностью, качеством и положительным фармакоэкономическим профилем позволяет обеспечить всех нуждающихся пациентов высокоэффективными и доступными лекарственными препаратами. ■

Литература

1. Стуров Н. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: эпидемиология, патогенез, клиника и принципы терапии // Врач. 2008, № 4, с. 22–24.
2. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Основы клинической флебологии. 2013.
3. Золотухин И.А. Хронические заболевания вен у женщин: результаты российского скринингового исследования ДЕВА // Consilium Medicum. 2008; 08: 128–131.
4. Каралкин А.В., Гаврилов С.Г., Кириенко А.И. Эффективность компрессионного трикотажа «TONUS ELAST» в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей // РМЖ. 2007. № 12. С. 977.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, 2013.
6. Ramelet A.-A., Boisseau M. R., Allegra C., Nicolaidis A. et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution // Clin Hemorheol Microcirc. 2005; 33 (4): 309–319.
7. Богачев В.Ю. и др. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии // Фокус на диосмин. 2013, № 1, 19.
8. Климова Е.А. Хроническая венозная недостаточность и методы ее лечения // РМЖ. 2009. № 12. С. 828.
9. Cova D., De Angelis L., Giavarini F., Palladini G., Perego R. Pharmacokinetics and metabolism of oral diosmin in healthy volunteers // Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1992 Jan; 30 (1): 29–33.
10. Garner R. C. et al. Comparison of the Absorption of Micronized (Daflon 500® mg) and Nonmicronized 14 C-diosmin Tablets After Oral Administration to Healthy Volunteers by Accelerator Mass Spectrometry and Liquid Scintillation Counting // J Pharm Sci. 2002 Jan; 91 (1): 32–40.
11. Batchvarov I. et al. One-year diosmin therapy (600 mg) in patients with chronic venous insufficiency — results and analysis // J Biomed Clin Res. 2010, vol. 3, № 1.
12. Maksimovic Z. V. et al. Medicamentous treatment of chronic venous insufficiency using semisynthetic diosmin — a prospective study // Acta Chir Iugosl. 2008; 55 (4): 53–59.
13. Вахратян П.Е., Гавриленко А.В., Ким Е.А. Результаты комплексного лечения больных варикозной болезнью нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2008, т. 14, № 4.
14. Kestanovic D. et al. Phlebodia (diosmine): a role in the management of bleeding nonprolapsed hemorrhoids // Acta Chir Iugosl. 2005; 52 (1): 115–116.
15. Логутова Л.С., Петрухин В.А., Ахведиани К.Н. и др. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007, т. 7, № 2, с. 45–48.
16. Шумилина М.В. и др. Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата флебофа при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Клиническая физиология кровообращения. 2014, № 1, с. 61–67.



ФЛЕБОФА®

ДИОСМИН 600 МГ

ЛЕГКОСТЬ ПОХОДКИ — ЗДОРОВЬЕ ВАШИХ ВЕН

Не содержит красителей и консервантов

Уменьшает основные симптомы варикоза:
тяжесть и боль в ногах, усталость, отек

Удобный прием один раз в сутки



Флебоса — препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату¹

1. Отчет о клиническом исследовании «Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Флебоса при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей». Исследование проводилось: ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» РАМН Бокерия Л.А., Шумилина М.В., Прядко С.И., Самуилова Д.Ш. ЛП - 002517, Информация предназначена для медицинских и фармацевтических специалистов. Реклама.



Особенности коронарного русла у больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией

М. Н. Приходько*,¹

С. В. Иконников**

Ж. Г. Симонова*, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБОУ ВО Кировский ГМУ МЗ РФ, Киров

** КОГБУЗ КОКБ, Киров

Резюме. Рассмотрены особенности коронарного русла при комбинации ишемической болезни сердца с сочетанием различных вариантов гастродуоденальной патологии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастродуоденальная патология, атеросклероз, коронарные артерии, стеноз, окклюзия.

Abstract. Features of the coronary channel in combination of coronary heart disease with different variants of gastroduodenal pathology are considered.

Keywords: coronary heart disease, gastroduodenal pathology, atherosclerosis, coronary arteries, stenosis, occlusion.

Лечение коморбидных заболеваний в настоящее время становится приоритетной задачей среди практического здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания часто сочетаются с патологией желудочно-кишечного тракта, при этом данная коморбидность протекает в большей степени без должного внимания как со стороны врача, так и пациента.

Целью данного исследования явилось изучить выраженность стенозирования коронарного русла у больных стабильной стенокардией в зависимости от варианта гастродуоденальной патологии.

Материалы и методы исследования

В исследование последовательно были включены 64 больных стабильной стенокардией, проходивших плановое стационарное лечение в отделении кардиологии КОГБУЗ КОКБ. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) был выставлен в соответствии с алгоритмом диагностического поиска. Пациентам с целью верификации степени поражения коронарного русла выполнялась инвазивная коронарография с помощью ангиографического комплекса GE Innova 3100 IQ, исследование сопровождалось полипозиционной ангиосъемкой. Для верификации сопутствующей гастродуоденальной патологии (ГДП) после

информирования о целях, объеме и возможных осложнениях инвазивного исследования с согласия пациента и в соответствии с правовыми аспектами проводилось при наличии показаний эндоскопическое обследование, включающее фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), во время которой выполнялась прицельная биопсия из антрального отдела и тела желудка с последующим исследованием биоптатов. Для диагностики *Helicobacter pylori*-инфекции применялись биопсийный и серологический методы. Критерии включения: 1) установленный диагноз стабильной стенокардии I–III ФК, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I, IIА (по ОССН, 2010); 2) возраст от 45 до 75 лет; 3) согласие пациента на участие в исследовании; 4) сопутствующая ГДП, ассоциированная с *Helicobacter pylori*. В исследование не включались больные с ХСН ≥ IIБ степени (ОССН, 2010), хронической болезнью почек (ХБП) ≥ 3А, печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, с нестабильной стенокардией, стенокардией напряжения IV ФК, больные, принимающие антикоагулянты. Фактический материал, полученный при проведении исследований, обработан методом вариационной статистики. Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 . За статистически значимый принимался уровень достоверности при $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнялась с помощью статистических программ Primer of biostatistics 4.03.

Результаты исследования

В ходе исследования больные стабильной стенокардией I, II и III ФК ($n = 64$) были разделены на три группы в зависимости от варианта ГДП. I группу ($n = 12$) составили больные стабильной стенокардией с сочетанием атрофического гастрита. II группу ($n = 30$) — больные стабильной стенокардией с сочетанием хронического гастродуоденита. III группу ($n = 22$) — больные стабильной стенокардией с сопутствующим хроническим гастритом. Группы оказались сопоставимы по возрасту и полу. При оценке индекса массы тела выявлено отсутствие достоверно значимых различий между группами по данному показателю. Среди больных II группы установлено наименьшее число больных стенокардией I ФК — 6,7% (2) ($p < 0,05$). При этом именно в этой группе установлено наибольшее количество больных стенокардией II ФК — 56,7% (17) ($p < 0,05$) (табл. 1). Однако больных стенокардией III ФК в большей степени оказалось в I группе — 58,3% (7) ($p < 0,05$). Постинфарктный кардиосклероз с большей частотой имел место среди больных III группы по сравнению с I и II группами соответственно (59,1% (13) против 41,7% (5), $p < 0,05$; 59,1% (13) против 40% (12), $p < 0,05$).

При анализе результатов инвазивной коронарографии нами установлено, что поражение одной из коронарных артерий в пределах 51–75% достоверно превалировало среди больных I группы и составило 91,7% (11), $p < 0,05$. Поражение одной из коронарных артерий в пределах 76–95% преобладающим оказа-

¹ Контактная информация:
pm.150291@yandex.ru

Особенности артериальной стенки коронарных артерий больных стабильной стенокардией с сочетанием ГДП

Таблица 1

Критерии	ИБС и атрофический гастрит (n = 12)	ИБС и хронический гастродуоденит (n = 30)	ИБС и хронический гастрит (n = 22)
Однососудистое поражение	33,4% (4)*	16,7% (5)*	22,7% (5)
Двухсосудистое поражение	16,6% (2)*^	40% (12)*	40,9% (9)^
Трехсосудистое поражение	50% (6)^	43,3% (13)	36,4% (8)^
Стенозирование 51–75%	91,7% (11)*^	66,7% (20)*	63,6% (14)^
Стенозирование 76–95%	66,7% (8)*^	43,3% (13)*	40,9% (9)^
Стенозирование 95–99%	25% (3)^	16,7% (5)	9,1% (2)^
Стенозирование 100%	25% (3)^	43,3% (13)^#	27,3% (6)^
Поражение ПМЖВ	91,7% (11)	90% (27)	90,9% (20)

Примечание. * Достоверность различий между показателями I и II группы больных ($p < 0,05$); # достоверность различий между показателями II и III группы больных ($p < 0,05$); ^ достоверность различий между показателями I и II группы больных ($p < 0,05$).

Характеристика окклюзированных артерий по данным инвазивной коронароангиографии

Таблица 2

Критерии	ИБС и атрофический гастрит (n = 12)	ИБС и хронический гастродуоденит (n = 30)	ИБС и хронический гастрит (n = 22)
Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА	0	53,9% (7)#	33,3% (2)#
Огибающая ветвь ЛКА	66,7% (2)	0	33,3% (2)
Заднебоковая ветвь	0	7,7% (1)	0
Правая коронарная артерия	33,3% (1)	38,5% (5)	16,7% (1)
Задняя межжелудочковая ветвь	0	0	16,7% (1)

Примечание. * Достоверность различий между показателями I и II группы больных ($p < 0,05$); # достоверность различий между показателями II и III группы больных ($p < 0,05$); ^ достоверность различий между показателями I и II группы больных ($p < 0,05$).

лось в I группе и составило 66,7% (8), $p < 0,05$. Поражение одной из коронарных артерий в пределах 95–99% наиболее выраженным установлено среди больных I группы и составило 25% (3), $p < 0,05$. Окклюзия одной из коронарных артерий (100%) чаще встречалась во II группе, что составило 43,3% (13), $p < 0,05$. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) оказалась поражена во всех исследуемых группах (табл. 1).

При изучении окклюзированных коронарных артерий были получены следующие результаты. ПМЖВ в большей степени поражена во II группе — 53,9% (7), $p < 0,05$. Огибающая ветвь левой коронарной артерии (ОА ЛКА) поражена в I и III группах, соответственно 66,7% (2) и 33,3% (2). Заднебоковая ветвь (ЗБВ) — во II группе, что составило 7,7% (1). Правая коронарная артерия (ПКА) вовлечена в патологический процесс во всех исследуемых группах, соответственно 33,3% (1), 38,5% (5), 16,7% (1). Задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) оказалась поражена только у больных III группы — 16,7% (1) (табл. 2).

Таким образом, выявлено, что наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда с большей частотой имело место в группе больных стабильной стенокардией с сопутствующим хроническим

гастритом, что свидетельствует о более неблагоприятном течении ИБС. Окклюзия коронарного русла с более значимой частотой распространена среди больных стабильной стенокардией при сочетании с хроническим гастродуоденитом, причем окклюзированы в большей степени ПМЖВ и ПКА.

При этом более значимая выраженность стенозирования коронарных артерий установлена у больных стабильной стенокардией с сочетанием атрофического гастрита, что указывает на ухудшение прогноза течения заболевания рассматриваемой группы больных.

Обсуждение

При сочетании кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологии задействовано много связанных и модифицирующих факторов. Так, среди больных ИБС при сочетании с ГДП имеются более выраженные патологические изменения атеросклеротического процесса, провоцируемые общими факторами риска [1]. Воспалительный процесс в гастродуоденальной зоне сопровождается выработкой воспалительных цитокинов, что, в свою очередь, способствует прогрессированию атеросклероза [2]. Опубликованы результаты исследования 112 больных ИБС с сочетанием язвенной болезни, в котором

продемонстрировано более выраженное представительство факторов риска атеросклероза в сравнении с больными изолированной ИБС [1]. Имеются исследования, подтверждающие данные, что более значимая частота перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда выявлена именно среди больных с сочетанием гастродуоденальной патологии [2, 3]. Среди больных хроническими формами ИБС при сочетании с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, обнаруживаются более высокие уровни маркеров воспалительной реакции — С-реактивного белка и фибриногена, независимо от варианта ГДП, и чаще имеет место перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, что свидетельствует о менее благоприятном течении ИБС [2].

В нашем же исследовании продемонстрирован вклад разных вариантов ГДП (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, атрофический гастрит) в патологический процесс ишемической болезни сердца. Так, изменения коронарного русла в виде окклюзии коронарных артерий отмечены в большей степени среди больных стабильной стенокардией с сочетанием хронического гастродуоденита. Большее число больных с наличием в анамнезе инфаркта миокарда выявлено среди больных стабильной стенокардией с сочетанием хронического гастрита. А большая выраженность стенозирования коронарных артерий обнаружена среди больных стабильной стенокардией при сочетании с атрофическим гастритом.

Заключение

У больных стабильной стенокардией при сочетании с атрофическим гастритом имеет место более выраженное стенозирование коронарного русла. При этом больные стабильной стенокардией при сочетании с атрофическим гастритом имеют более тяжелый функциональный класс стенокардии по сравнению с больными стабильной стенокардией с сочетанием хронического гастрита и гастродуоденита. ■

Литература

1. Симонова Ж. Г., Мартусевич А. К., Тарловская Е. И. Клинико-патогенетические аспекты течения ишемической болезни сердца в сочетании с язвенной болезнью // Терапевтический архив. 2014. № 1. С. 33–36.
2. Приходько М. Н., Андреев К. В., Симонова Ж. Г. Оценка клинико-функциональных параметров у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией // Вятский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 23–26.
3. Павлов О. Н. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у больных ишемической болезнью сердца // Медицинский альманах. 2012. № 1. С. 68–71.

Ретроспективный анализ клинических особенностей и частоты сердечно-сосудистых событий у мужчин с ишемической болезнью сердца в зависимости от исходного уровня билирубина крови

О. Е. Горбунова¹

Т. Н. Панова, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Чернышева, доктор медицинских наук

О. Н. Дьякова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, Астрахань

Резюме. В течение трех лет наблюдения изучены клинические особенности и частота развития сердечно-сосудистых событий у 246 мужчин с ишемической болезнью сердца в зависимости от исходного уровня билирубина крови, из них у 146 с билирубином < 8 мкмоль/л (основная группа) и у 100 с уровнем билирубина ≥ 8 мкмоль/л (контрольная группа). Установлено, что ишемическая болезнь сердца у мужчин в основной группе характеризуется достоверно более ранним развитием, более частым наличием в анамнезе инфаркта миокарда и/или острого нарушения мозгового кровообращения, большей частотой встречаемости сахарного диабета, артериальной гипертензии, более высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности, чем в контрольной группе.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые события, билирубин крови, первичные и вторичные комбинированные конечные точки.

Abstract. During 3,5 years of observation, we studied clinical features, outcomes and frequency of cardiovascular events in 246 men with ischemic heart disease depending on their initial level of blood bilirubin, of which 146 have a low BR of blood (< 8 $\mu\text{mol/l}$) and 100 with normal bilirubin (≥ 8 $\mu\text{mol/l}$). It was revealed that, in the main group, ischemic heart disease in men with low levels of bilirubin is characterized by a significantly earlier onset, more frequent presence of myocardial infarction and/or acute disorders of cerebral circulation in history, greater incidence of diabetes mellitus, hypertension, higher functional class of chronic heart failure than in those with normal bilirubin.

Keywords: ischemic heart disease, clinical features, outcomes, cardiovascular events, primary and secondary combined endpoints, blood bilirubin.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умирает около 17 млн человек, что составляет 29% от всех случаев смерти. Из них примерно 7,2 млн приходится на долю смерти от сердечно-сосудистых событий (ССС) — осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Поэтому стратификация риска ССС у больных с хронической формой ИБС представляется крайне важной [2, 3]. Предрасположенность или устойчивость больного к прогрессированию и развитию осложнений определяется факторами риска (ФР), однако учет только традиционных ФР (курение, нарушенный липидный состав крови, артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточ-

ная масса тела) по основным системам прогнозирования (SCORE, PROCAM, PRIME и Фрамингемской шкалы риска) не может в полном объеме отражать риск развития ССС у больных ИБС. Большое количество ФР являются лабораторными показателями. В последние три десятилетия среди них интенсивно изучаются показатели свободнорадикального окисления (СРО) — перекиси липидов и антиоксидантной защиты (АОЗ) — супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмин, трансферрин и т. д. [4, 5]. Следует отметить, что оксидативный стресс (ОС) предшествует клиническим проявлениям ИБС, поэтому изучение маркеров ОС предлагается использовать для оценки риска развития и прогноза заболевания, а также эффективности его медикаментозной терапии [6]. Несмотря на большое количество сведений о состоянии систем СРО/АОЗ, при ИБС существуют неиз-

вестные и ранее не исследованные стороны патогенеза этой патологии вообще и состоянии про- и антиоксидантных систем в частности. Малоисследованные данные о прогнозировании риска развития ССС у больных ИБС путем использования прямых показателей ОС, а в отношении косвенных показателей такие данные практически отсутствуют. Малоизученным в этом плане остается билирубин (БР) крови, относящийся к группе неферментативных антиоксидантов, способных осуществлять защиту тканей организма человека от перекисного окисления органических соединений, прежде всего от перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7, 8]. На сегодняшний день механизмы этого процесса полностью не изучены. В ранее опубликованных материалах [9, 10] мы показали статистически значимые различия в показателях перекисей липидов, антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у мужчин с ИБС при различном уровне БР крови. Полученные

¹ Контактная информация:
gog-ox@mail.ru

данные о высокой степени корреляции между изученными показателями и уровнем БР крови позволили рассматривать последний в качестве скринингового маркера состояния антиоксидантной системы организма.

В связи с этим целью настоящего исследования явился ретроспективный анализ клинических особенностей и частоты ССС у мужчин с ИБС в зависимости от исходного уровня БР крови.

Материалы и методы исследования

Изучены 632 амбулаторные карты и выписки из историй болезни мужчин с ИБС, которые лечились в кардиологическом или терапевтическом отделениях и/или проходили ежегодные профилактические осмотры в поликлинике НУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахани с 01.2012 по 06.2015 гг.

Критерии включения в исследование: наличие документированной ИБС, мужской пол, возраст 48–65 лет. Критерии исключения: сопутствующие заболевания печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, системы крови, онкологические, аутоиммунные, инфекционные болезни, острые воспалительные процессы любой локализации, функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше III ФК (NYHA).

ИБС подтверждалась наличием перенесенного Q-инфаркта миокарда (ИМ), стенозирующего поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии или типичной клиникой ИБС, в совокупности с хотя бы одним из следующих признаков: положительным результатом велоэргометрии (ВЭМ), эпизодами ишемии миокарда, зарегистрированными при мониторингировании ЭКГ, нарушением локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяли по результатам тщательного клинического обследования, результатам пробы с дозированной физической нагрузкой — велоэргометрии (ВЭМ), на основании Национальных рекомендаций общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), утвержденных на конгрессе ОССН 7 декабря 2012, на правлении ОССН 31 марта и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года.

Функциональный класс (ФК) стабильной стенокардии устанавливался согласно классификации, предложенной Канадской ассоциацией кардиологов (Canadian Cardiovascular Society, CCS 1976 г.) по величине физической нагрузки, вызывающей ангинозный приступ, определяемой ориентировочно (опросом о переносимости бытовых нагрузок), а также по результатам велоэргометрии.

Диагноз нестабильной стенокардии устанавливался при наличии типичного болевого ангинозного приступа, возникшего впервые при нагрузке или в покое, учащении (прогрессировании) приступов стенокардии напряжения или покоя, увеличении длительности и интенсивности приступов стенокардии по сравнению с предыдущими в течение не более 30 последних дней до момента госпитализации, а также возможных изменениях на ЭКГ в виде преходящей депрессии сегмента ST и/или инверсии зубца Т без подъема сегмента ST и свежих зубцов Q.

Исходя из цели исследования и критериев включения/исключения было отобрано 146 больных, у которых на начало исследования БР был < 8 мкмоль/л (основная группа). Из оставшихся больных, имевших уровень БР ≥ 8 мкмоль/л, методом рандомизации отобрано 100 больных (контрольная группа). Уровень 8 мкмоль/л в качестве пограничного был выбран исходя из иностранных литературных данных, оценивающих билирубин как «низкий», при этом имеются в виду значения показателей ниже 7–8 мкмоль/л [11].

Больные обеих групп были распределены по формам ИБС: в основной группе было 24 (16,4%) больных с нестабильной стенокардией, 53 (36,4%) — со стабильной стенокардией, 69 (47,2%) — со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). В контрольной группе — 47 (47%) больных со стабильной стенокардией и 53 (53%) — со стабильной стенокардией и ПИКС.

Комплексное лабораторно-инструментальное обследование пациентов осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями (протокол ведения больных по диагностике и лечению хронической ИБС, 2013 г.).

Всем обследуемым проводили клинический и биохимический анализы крови с определением показателей углеводного, липидного, пигментного обмена. ЭКГ проводилась на трехканальном электрокардиографе BIOSET 3700 фирмы NORMANN Medizintechnik (Германия).

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) — на аппарате Astrocard-Holtersystems-2 F (Россия) в течение 24 часов. Оценивалось нарушение ритма сердца и проводимости, наличие ишемии миокарда.

ЭхоКГ — в стандартных эхокардиографических позициях на системе ультразвуковой диагностики Xario. TOSHIBA No. 2 B730–680 E*1. Модель SSA-660A, фирмы Toshiba Medical Manufacturing CO., LTD (Япония).

ВЭМ — на системе экспертного класса CASE General Electric (США) по стандартной методике с регистрацией ЭКГ.

Стресс-тест — на компьютеризированной системе CASA фирмы General Electric (США).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы Statistica 12.0, Stat Soft, Inc. Все количественные данные проверили на соответствие распределения нормальному (Гаусса–Лапласа) с помощью критерия согласия Шапиро–Уилка. Учитывая отличие распределения признаков в группах от нормального, использовались непараметрические методы описания (в виде Me (LQ; UQ), где Me — медиана — центральное значение признака в выборке, LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль) и сравнения данных (критерий Манна–Уитни). Уровень нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят $= 0,05$.

Данное ретроспективное клиническое исследование одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 11 декабря 2012 г., протокол № 7). От всех больных было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика больных на начало исследования, представленная в табл. 1, свидетельствует, что по возрасту больные обеих групп достоверно не различались. Однако большая часть обследованных больных основной группы имела высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: 85% больных имели артериальную гипертензию (АГ), 47% — сахарный диабет (СД), 33% — III ФК ХСН (NYHA), 61% перенесли ИМ, 29% — мозговой инсульт (МИ). В контрольной группе частота встречаемости всех этих ФР была достоверно меньше: 68% больных имели АГ, 37% — СД, 20% — III ФК ХСН (NYHA), 47% перенесли ИМ, 22% — МИ. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) регистриро-

Клинико-демографическая характеристика больных ИБС в основной и в контрольной группе на начало исследования

Таблица 1

Показатель	Основная группа (n = 146)	Контрольная группа (n = 100)
Возраст, годы	60 (54; 63)	57 (52; 63)
Длительность ИБС, годы	10 (6; 13)	8 (5; 11)*
АГ, % (абс.)	85 (124)	68 (68)*
СД, % (абс.)	47 (68)	37 (37)*
ПИКС, % (абс.)	61 (89)	47 (47)*
ОНМК, % (абс.)	29 (43)	22 (22)*
ЧКВ, % (абс.)	33 (48)	27 (27)*
ФК ХСН (НУНА), % (абс.):		
• I + II	67 (98)	80 (80)
• III	33 (48)	20 (20)*

Примечание. * $p < 0,05$ — при сравнении основной и контрольной группы.

Динамика клинических показателей в основной и контрольной группе

Таблица 2

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	2012 (n = 146)	2015 (n = 112)	2012 (n = 100)	2015 (n = 92)
Частота госпитализации	3 (2; 4)		2 (1; 3)	
ФК стенокардии, абс. (%):				
• II ФК	60 (41)	32 (29)*	53 (53)***	50 (54)****
• III ФК	86 (59)	80 (71)*	47 (47)***	42 (46)****
ФК ХСН по НУНА, абс. (%):				
• I + II	98 (67)	77 (69)	80 (80)***	65 (71)**
• III	48 (33)	35 (31)*	20 (20)***	27 (29)**

Примечание. * $p < 0,05$ — в основной группе между началом и окончанием исследования;

** $p < 0,05$ — в контрольной группе между началом и окончанием исследования; *** $p < 0,05$ — между основной и контрольной группами на начало исследования; **** $p < 0,05$ — между основной и контрольной группами на конец исследования.

вались в основной группе достоверно чаще, чем в контрольной группе (33% vs 27% соответственно; $p < 0,05$).

Для выявления клинических особенностей ИБС у мужчин с различным уровнем БР крови мы выбрали следующие показатели: частота госпитализаций за весь период наблюдения, динамика ФК стенокардии и ФК ХСН. Данные показатели представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, по частоте госпитализации в стационар в связи с ухудшением состояния, больных в основной группе госпитализировали чаще, чем в контрольной группе, однако значимых различий между группами не выявлено.

У больных ИБС в основной группе по сравнению с контрольной группой на начало исследования было достоверно меньше больных со II ФК стенокардии и больше с III ФК (41% vs 53%, $p < 0,05$ и 59% vs 47%, $p < 0,05$ соответственно). За период наблюдения в основной группе достоверно чаще отмечено дальнейшее утяжеление течения стабильной стенокардии: увеличение числа больных с III ФК и уменьшение — со II ФК (с 59% до 71%, $p < 0,05$; с 41% до 29%, $p < 0,05$ соответственно). В контрольной группе достоверных изменений не выявлено.

У больных ИБС на начало исследования в основной группе по сравнению

с контрольной группой было достоверно меньше больных с I + II ФК ХСН НУНА и больше с III ФК ХСН НУНА (67% vs 80%, $p < 0,05$ и 33% vs 20%, $p < 0,05$ соответственно). В контрольной группе достоверных изменений не выявлено.

К концу исследования в основной группе соотношение больных с I и II ФК НУНА по отношению к III ФК достоверно увеличилось (69% vs 31%). В контрольной группе это соотношение достоверно уменьшилось (71% vs 29%). Данные различия могут быть связаны с большей смертностью в основной группе больных, имевших более высокий ФК ХСН на начало исследования.

Методом наблюдения собрана информация о ССС в течение 3 лет после включения в исследование.

Первичными комбинированными конечными точками считали случаи фатальных и нефатальных ССС (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт/транзиторная ишемическая атака). Вторичная комбинированная точка включала такие исходы, как проведение больным по показаниям реваскуляризации любого сосудистого бассейна (аортокоронарное шунтирование — АКШ, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика — ТБКА, каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей), впервые

выявленные жизнеугрожаемые нарушения сердечного ритма.

За период наблюдения всего умерли 19 больных: в основной группе — 15 больных, из них 1 — от желудочно-кишечного кровотечения, поэтому он был исключен из дальнейшего анализа ССС, выбыли по различным причинам — 33 человека, у 113 человек с установленным жизненным статусом собрана информация о ССС в течение 3 лет после включения в исследование.

В контрольной группе умерли 4 больных, выбыли по различным причинам 8, у 92 человек с установленным жизненным статусом собрана информация о ССС в течение 3 лет после включения в исследование. Основные клинические исходы у больных с установленным жизненным статусом представлены в табл. 3.

Анализ сердечно-сосудистой смертности показал, что она была значительно выше в основной группе, но достоверные различия не получены (12,5% vs 4,1%, $p > 0,05$). Анализ полученных данных показал, что смерть от ССС в основной группе была значительно выше, чем в контрольной группе, но достоверные различия не получены (10,4% против 4,0%, $p > 0,05$). Наиболее частой причиной смертности в основной группе были осложнения хронической ИБС, такие как внезапная смерть — 2 случая, острая сердечная недостаточность (ОСН) — 6 случаев; ХСН — 3 случая; причиной 3 случаев смерти явились ОНМК. В контрольной группе причины смерти: ОСН — 2 случая, ХСН — 1 случай, ОНМК — 1 случай.

ИМ достоверно чаще встречался у лиц основной группы, чем в контрольной группе (19,5% vs 12,2%; $p < 0,05$), в основной группе чаще регистрировались новые ИМ, чем повторные.

По вновь выявленным нарушениям ритма сердца и по ОНМК достоверные различия между группами не получены.

При сравнительном анализе в основной группе достоверно чаще проводились ЧКВ, чем в контрольной группе (17,4% vs 9,1%, $p < 0,05$).

Больные, не достигшие той или иной конечной точки, были объединены в группу с благоприятным прогнозом: в основной группе таких оказалось 33 человека (23%), в контрольной группе — 49 человек (49%) соответственно, между группами были получены достоверные отличия ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Обсуждая взаимосвязь низкого уровня БР крови и неблагоприятных кли-

нических проявлений и исходов ИБС у мужчин, мы проанализировали литературные данные Breimer с соавт., опубликованные еще в 1995 г. [12]. Авторы выявили U-образную связь между уровнем БР крови и кардиоваскулярным риском. Оказалось, что содержание БР в крови прямо пропорционально количеству ЛПВП и находится в обратной связи с уровнем триглицеридов, ЛПНП, глюкозы, систолическим артериальным давлением, ожирением. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод, что низкий уровень БР крови увеличивает риск возникновения ИБС. Л.Б.Дудник [13] установлено, что БР является эффективным антиоксидантом, ингибирующее действие которого осуществляется в реакции с пероксидными радикалами. Одна молекула БР может обрывать больше двух цепей окисления за счет образования продуктов превращения, также обладающих ингибирующими свойствами. Между активностью ключевого фермента сфингомиелинового цикла (генератора вторичных посредников сигнала апоптоза) — нейтральной сфингомиелиназой и интенсивностью ПОЛ существует прямая взаимосвязь. БР как антиоксидант может не только защищать липиды клеточных мембран от пероксидного окисления, но и, воздействуя на сфингомиелиновый цикл, защищать клетки организма от апоптоза. Поскольку имеются данные, что у некоторых людей уровень БР в крови находится под влиянием гена, который поддерживает уровень БР на низком уровне из поколения в поколение, то существующие различия в особенностях клинического течения и неблагоприятных ССС у больных ИБС с уровнем БР крови < 8 мкмоль/л могут иметь генетический характер [7, 14, 15].

Выводы

1. Ишемическая болезнь сердца у лиц мужского пола с уровнем билирубина крови < 8 мкмоль/л характеризуется более тяжелым течением, обусловленным наличием достоверно большего количества факторов риска сердечно-сосудистых событий, чем у лиц с уровнем билирубина $\geq$ 8 мкмоль/л.
2. Трехлетнее наблюдение за лицами мужского пола с ишемической болезнью сердца показало, что количество первичных и вторичных конечных точек было достоверно выше (70,54% vs 46,73%; $p < 0,05$), а смертность от сердечно-сосудистых осложнений — недостоверно выше (12,5% vs 4,1%; $p > 0,05$) при уровне билирубина крови < 8 мкмоль/л, чем при уровне билирубина $\geq$ 8 мкмоль/л. ■

Таблица 3
Клинические исходы у больных ИБС с установленным жизненным статусом

Конечные точки	Основная группа (n = 112)	Контрольная группа (n = 92)
Первичные конечные точки		
Смерть:		
• внезапная смерть (дома)	14 (12,51)	4 (4,1)
• ОН (фатальный ИМ)	2 (1,78)	0
• ХСН	6 (5,35)	2 (2,04)
• ОНМК	3 (2,68)	1 (1,08)
• ОНМК	3 (2,68)	1 (1,08)
Инфаркт миокарда (нефатальный ИМ):		
• новый ИМ	28 (25,0)	12 (13,04)*
• повторный ИМ	20 (17,85)	10 (10,86)
• повторный ИМ	8 (7,14)	2 (2,17)
ОНМК:		
• новые	13 (11,61)	6 (6,51)
• повторные	12 (10,71)	5 (5,42)
• повторные	1 (0,89)	1 (1,08)
Вторичные конечные точки		
Новые нарушения ритма сердца:		
• впервые возникшая ФП	29 (25,89)	19 (20,6)
• постоянная форма ФП	10 (8,92)	8 (8,62)
• частые ЖЭС высокой градации по B. Lown и M. Wolf	11 (9,82)	3 (3,24)
• частые ЖЭС высокой градации по B. Lown и M. Wolf	8 (7,14)	8 (8,63)
ЧКВ:		
• АКШ, МКШ	25 (22,32)	9 (9,78)*
• ТБКА	15 (13,39)	5 (5,43)
• ТБКА	5 (4,46)	1 (1,08)
Каротидная эндартерэктомия	2 (1,78)	1 (1,08)
Реваскуляризация артерий нижних конечностей	3 (2,68)	2 (2,17)
Всего пациентов с первичными и вторичными конечными точками	79 (70,54)	43 (46,73)*
Пациенты с благоприятным исходом	33 (29,46)	49 (53,23)*

Примечание. * $p > 0,05$ сравниваемого показателя в основной и контрольной группах. Поскольку у некоторых больных в основной группе встречалось более одной вторичной конечной точки, то процент больных в этой группе превышал 100.

Литература

1. World health statistics 2014 (Мировая статистика здравоохранения 2014 г.). Всемирная организация здравоохранения. 2014 г. 178 с.
2. Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Калинина А. М. и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России // Кардиология. 2008; 5: 87–91.
3. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России // Аналитический вестник. № 44 (597). С. 4–8.
4. Гао Лиана. Прогностическое значение маркеров окислительного стресса у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Автореф. ... к.м.н. М., 2011. 23 с.
5. Мотина О. В. Гомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца и ее основные факторы риска в сибирской городской популяции. Автореф. ... к.м.н. Новосибирск, 2007, 27 с.
6. Артамошина Н. Е., Белая О. Л., Радзевич А. З., Куроптева З. В., Байдер Л. М. Коррекция антиоксидантного статуса при лечении статинами у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. 2009. № 11, 25–29.
7. Lin J. P., Schwaiger J. P., Cupples L. A. et al. Conditional linkage and genome-wide association studies identify UGT1 A1 as a major gene for anti-atherogenic serum bilirubin levels—the Framingham Heart Study // Atherosclerosis. 2009. 206, 228–233.
8. Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease // Clin. Chem. 2000. Vol. 46. № 11. P. 1723–1727.
9. Горбунова О. Е., Панова Т. Н., Скрицкая А. А., Шварц Р. Н. Связь между обменом билирубина, липидным спектром, и окислительным стрессом у мужчин с ишемической болезнью сердца // Астраханский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 20–25.
10. Горбунова О. Е., Панова Т. Н., Чернышева Е. Н., Скрицкая А. А. Билирубин как маркер окислительного стресса у мужчин с ишемической болезнью сердца // Вестник молодого ученого. 2015. № 2 (9). С. 24–29.
11. Чучалин А. Г. Терапия / Пер. с англ. М.: GEOTAP, 1996.
12. Breimer L. H., Wannamethee G., Ebrahim S., Shaper A. G. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men // Clin. Chem. 1995. Vol. 41. P. 1504–1508.
13. Дудник Л. Б. Антиоксидантное и антиапоптотическое действие билирубина при патологии печени и желчевыводящих путей. Дисс. ... д.б.н. М., 2004, 287 с.
14. Lin J. P., O'Donnell C. J., Schwaiger J. P. et al. Association between the UGT1 A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study // Circulation. 2006. 114, 1476–1481.
15. Kapitulnik J., Benaim C., Sasson S. Endothelial cells derived from the blood-brain barrier and islets of Langerhans differ in their response to the effects of bilirubin on oxidative stress under hyperglycemic conditions // Front Pharmacol. 2012. Vol. 3. P. 131.

К вопросу о плановом восстановлении синусового ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и персистирующей фибрилляцией предсердий

Е. А. Ежова*, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Логинова**, кандидат медицинских наук

И. В. Друк**, доктор медицинских наук, профессор

М. И. Шупина**, кандидат медицинских наук

А. А. Семенкин**, доктор медицинских наук, профессор

* Клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург

** ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Изучены эффективность и оценена возможность повышения безопасности медикаментозной кардиоверсии нитрофенилдиэтиламинопентилбензамидом персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца на амбулаторном и стационарном этапах.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, восстановление синусового ритма.

Abstract. The aim was to evaluate the efficiency and safety of drug cardioversion of persistent atrial fibrillation including nitrofenildietilaminopentilbenzamid in patients with ischemic heart disease at outpatient and inpatient stages.

Keywords: atrial fibrillation, ischemic heart disease, restoration of sinus rhythm.

В клинической практике одной из весьма важных составляющих лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является восстановление синусового ритма. Известно, что сложность купирования ФП, как правило, пропорциональна ее продолжительности [1–3]. У большей части больных с недавно развившейся ФП в течение 24–48 часов возможно спонтанное восстановление синусового ритма. В эти сроки максимально эффективны все антиаритмические препараты, незначителен риск тромбоэмболических осложнений. Наиболее сложной задачей является восстановление синусового ритма при персистирующей ФП, продолжительностью более 7 суток, когда кардиоверсия сопряжена с определенными трудностями и более высоким риском осложнений. В этом случае особый интерес представляет медикаментозная кардиоверсия у одной из наиболее многочисленных групп пациентов с ФП, имеющих анамнез ишемической

болезни сердца (ИБС) и клинически выраженную сердечную недостаточность (II–IV функционального класса по NYHA). Экстренная госпитализация для восстановления синусового ритма показана в случаях острой сердечной недостаточности, гипотонии, нестабильности стенокардии у пациентов с ИБС. Восстановление синусового ритма пациентам с длительно существующей ФП необходимо проводить после предварительной медикаментозной подготовки на амбулаторном этапе [1–4]. В этой связи повышается роль врачей первичного звена, которые нередко испытывают затруднения при назначении терапии пациентам с ФП на амбулаторном этапе, прежде всего из-за наличия особенностей специфической подготовки к восстановлению синусового ритма [5].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность и оценить возможность повышения безопасности медикаментозной кардиоверсии нитрофенилдиэтиламинопентилбензамидом (Нибентан) персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца на амбулаторном и стационарном этапах. При

этом учитывались имеющиеся на сегодняшний день доказательства эффективности препаратов магния и, в частности, магния оротата дигидрата (Магнерот) для предотвращения желудочковых аритмий, развивающихся как осложнение антиаритмической терапии препаратами I и III классов [6–8].

Материал и методы исследования

Проведено сравнительное, открытое, рандомизированное исследование, для участия в котором пациенты должны были подписать форму «Добровольного информированного согласия» и соответствовать всем критериям включения и не иметь критериев исключения.

Основные критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 60 лет, с доказанной ИБС и документированной по данным электрокардиографии (ЭКГ) ФП, продолжительностью от 7 суток до 12 месяцев. Критериями исключения из исследования являлись: наличие клинических и электрофизиологических проявлений нестабильной стенокардии; наличие сердечной недостаточности

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

IV функционального класса по NYHA; патология щитовидной железы с нарушением ее функции, нарушение внутрижелудочкового проведения (QRS более 120 мс); длительность интервала QT более 450 мс.

После скрининга, с учетом критериев включения и исключения, 80 пациентов были рандомизированы путем конвертов в две равнозначные группы наблюдения. В группу I рандомизировано 40 больных (24 мужчины и 16 женщин), средний возраст $55,5 \pm 2,8$ года. Стенокардия напряжения диагностирована у всех пациентов: 33 человека — ФК II и у 7 — ФК III. Более 1/3 пациентов ($n = 16$) перенесли инфаркт миокарда, 2/3 пациентов ($n = 27$) страдали артериальной гипертензией. У половины пациентов I группы ($n = 20$) зарегистрированы проявления хронической сердечной недостаточности ФК II, вторая половина имела более тяжелые клинические проявления — ФК III. Продолжительность аритмического анамнеза составила в среднем $29,6 \pm 24,8$ месяца, продолжительность последнего эпизода ФП — $3,8 \pm 2,1$ месяца. В качестве препарата для медикаментозной кардиоверсии применяли 1% раствор Нибентана для внутривенного введения. Нибентан вводили внутривенно медленно струйно в течение 5 минут — 0,125 мг/кг веса пациента. При восстановлении синусового ритма либо при увеличении продолжительности интервала QT более 500 мс прекращалось введение препарата. В тех случаях, когда ФП сохранялась и интервал QT не превышал 500 мс, проводили повторное введение Нибентана через 20 минут в дозе 5–20 мг.

Группу II составили 40 пациентов (29 мужчин и 11 женщин), средний возраст $55,15 \pm 3,8$ года. Стенокардия напряжения ФК II — у 34 пациентов, ФК III — у 6. Подавляющее большинство пациентов ($n = 29$) перенесли инфаркт миокарда. Артериальная гипертензия диагностирована у 32 пациентов. Большая часть пациентов ($n = 23$) имели проявления хронической сердечной недостаточности ФК II, 17 человек — более тяжелый вариант — ФК III. Продолжительность аритмического анамнеза в среднем $35,4 \pm 23,1$ месяца. Продолжительность последнего пароксизма ФП от 0,23 до 10,8 месяца, в среднем — $4,8 \pm 2,8$ месяца.

Пациентам II группы амбулаторно, за 4 недели до плановой медикаментозной кардиоверсии, дополнительно назначали Магнерот по стандартной схеме: 3,0 г/сут на протяжении 7 дней, затем 1,5 г/сут в течение 3 недель. Далее восстановление синусового ритма осуществляли также,

Показатели динамики основных ЭКГ-интервалов при проведении кардиоверсии Нибентаном в группе I

Показатели ЭКГ	Исходно, мс	После введения Нибентана, мс	Z p
QRS	70,59 (66,35; 78,1)	80,32 (70,00; 84,41)	5,023799 p = 0,001
QT	360,52 (340,45; 381,50)	500 (460,32; 515,00)	5,510932 p = 0,0003
QTc	323,14 (294,34; 400,00)	465,68 (438,52; 493,44)	4,868983 p = 0,004
PQ	164 (158; 168)	184 (180; 200)	4,936 p = 0,001

Примечание. Различия статистически значимы по критерию Вилкоксона для связанных выборок ($p < 0,05$).

как и пациентам I группы, Нибентаном по 0,125 мг/кг препарата внутривенно медленно в течение 5 минут.

Кроме того, пациенты обеих групп получали терапию, назначенную на амбулаторном этапе: непрямые антикоагулянты, β -блокаторы, ингибиторы АПФ, сартаны, диуретики, статины, по показаниям назначались антагонисты кальция, нитраты; пациенты с рецидивами ФП получали профилактическую антиаритмическую терапию: амиодарон, соталол, пропафенон, кардиоселективные β -блокаторы. Медикаментозная кардиоверсия проводилась при условии достижения среднего уровня гипокоагуляции (МНО 2,0–2,5 ед.), в палате интенсивного наблюдения под непрерывным мониторингом наблюдением, что позволяло регистрировать возникающие осложнения терапии и незамедлительно реагировать на них. Контроль артериального давления (АД) осуществлялся 1 раз в час.

Критерием эффективности терапии считалось восстановление синусового ритма и его сохранение на протяжении не менее 48 часов после приема последней дозы препарата. Измерения желудочкового комплекса QRS производили до введения Нибентана и после введения полной дозы препарата.

Кроме того, оценивалась безопасность медикаментозной кардиоверсии с учетом влияния Нибентана на ЭКГ-интервалы, на уровень АД. Оценивались проаритмогенные и побочные эффекты антиаритмической терапии, продолжительность кардиоверсии.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакетов программ «Медицина и статистика», SPSS for Windows v.10.0.5. В рамках непараметрической статистики данные записывались как M — среднее в выборке. Статистическая обработка осуществлялась с использованием двухвыборочного критерия Вилкоксона,

критерия Вилкоксона для парных наблюдений, χ^2 . Достаточным считался уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно дизайну исследования, все 80 пациентов прошли наблюдение в полном объеме. В группе I синусовый ритм восстановлен у 33 пациентов (82,5%), что свидетельствует о высокой антиаритмической активности Нибентана. Эффективные дозы исследуемого препарата находились в диапазоне от 0,071 до 0,211 мг/кг веса. При этом максимальная доза препарата составила 0,347 мг/кг и была использована у 1 пациента, привела к купированию ФП и не вызвала проаритмических эффектов. Средняя продолжительность медикаментозной кардиоверсии (время от начала введения Нибентана до регистрации устойчивого синусового ритма) составила $0,88 \pm 0,16$ часа (минимально — 0,08 часа, максимально — 1 час).

Анализ динамики основных электрокардиографических показателей пациентов I группы свидетельствовал о статистически достоверном увеличении продолжительности комплекса QRS, однако ни в одном случае это значение не превысило 100 мс (табл. 1).

Важнейшим электрокардиографическим признаком действия Нибентана явилось также статистически достоверное увеличение интервала QT и QTc, показателей процессов реполяризации миокарда. Увеличение длительности интервала QT начинало регистрироваться с 3–5 минуты от начала введения препарата и сохранялось в зависимости от дозы до $5 \pm 1,24$ часа. Наибольшее значение QT составило 637 мс, зарегистрировано после введения купирующей (0,206 мг/кг) дозы Нибентана, сохранялось на протяжении 8 часов. Следует отметить, что при таком значительном увеличении продолжительности интервала QT восстано-

Таблица 2

Показатели Эхо-КГ, влияющие на эффективность медикаментозной кардиоверсии Нибентаном у пациентов с ИБС и ФП продолжительностью от 7 суток до 12 месяцев в группе I

Показатель	Эффективная кардиоверсия Нибентаном	Неэффективная кардиоверсия Нибентаном	Z p
Внутренний диаметр устья аорты, см	4,2 (4,2; 4,35)	4,2 (4,0; 4,3)	0,373 p = 0,708
Размер полости левого предсердия, см	4,5 (4,2; 4,7)	4,55 (4,2; 4,75)	-0,284 p = 0,775
Конечный диастолический размер полости левого желудочка, см	5,5 (5,2; 5,8)	5,65 (5,4; 6,0)	-2,384 p = 0,057
Конечный систолический размер полости левого желудочка, см	3,9 (3,5; 4,0)	4,0 (3,9; 4,4)	-2,117 p = 0,341
Толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, см	1,0 (0,9; 1,1)	1,1 (1,0; 1,2)	-3,092 p = 0,061
Толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы, см	1,1 (1,0; 1,1)	1,1 (1,0; 1,2)	-2,954 p = 0,068
Фракция выброса, %	57 (53; 64)	52 (50; 55)	2,064 p = 0,0380

Примечание. Различия статистически значимы по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни для независимых выборок ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели динамики основных ЭКГ-интервалов при проведении кардиоверсии в группе II

Показатели ЭКГ	Исходно, мс	После приема Нибентана, мс	Z p
QRS	70,13 (65,5; 73,2)	80,95 (70; 77)	4,66973 p = 0,003
QT	340,00 (321; 360)	460 (450; 480)	6,16644 p = 0,0001
QTc	401,52 (368,95; 430,28)	446,35 (429,05; 484,88)	4,97345 p = 0,0003
PQ	155 (150; 160)	180,55 (175; 185,34)	4,936 p = 0,014

Примечание. Различия статистически значимы по критерию Вилкоксона для связанных выборок ($p < 0,05$).

вился синусовый ритм и отсутствовали проаритмические эффекты. В среднем интервал QT увеличился под действием Нибентана на 38,7%, QTc на 33,17%. Интервал PQ оценивался в момент восстановления синусового ритма и через 48 часов после кардиоверсии. При этом отмечалось статистически значимое увеличение интервала PQ после введения Нибентана. В 5 случаях интервал PQ находился в диапазоне 200–220 мс. Средняя продолжительность медикаментозной кардиоверсии в I группе пациентов составила $0,88 \pm 0,16$ часа.

На фоне терапии Нибентаном не было выявлено достоверной разницы систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) до и после кардиоверсии ($p > 0,05$).

Анализ возможных причин неэффективных кардиоверсий свидетельствовал о том, что пациентам с постинфарктным кардиосклерозом, подтвержденным результатами Эхо-КГ-исследования,

реже удавалось восстановить синусовый ритм Нибентаном, чем пациентам без очагово-рубцовых изменений ($p = 0,001$). Кроме того, статистически значимо снижали эффективность Нибентана следующие факторы: очагово-рубцовые изменения миокарда; продолжительность аритмического анамнеза; частые (более 1 за последний год) пароксизмы ФП, снижение фракции выброса левого желудочка (табл. 2).

Между тем, несмотря на высокую эффективность Нибентана как препарата для медикаментозного восстановления синусового ритма у пациентов с ИБС и персистирующей ФП, следует отметить, что у 12 пациентов группы I была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия; в 2 случаях рецидивировали пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии, что оказалось сопоставимо с результатами других исследований, где на фоне терапии Нибентаном пароксизмы желудочковой тахикардии регистри-

ровались от 8% до 14% случаев [9, 10]. Оба эпизода аритмии возникли через 15–30 минут после восстановления синусового ритма, носили кратковременный характер, имели тенденцию к самостоятельному прекращению и не требовали проведения электрической кардиоверсии.

В группе II на фоне назначения Магнерота на этапе подготовки к плановому восстановлению синусового ритма эффективность кардиоверсии составила 85%. Нибентан в дозе $0,123 \pm 0,009$ мг/кг показал наибольшую эффективность для этой группы пациентов. Средняя продолжительность медикаментозной кардиоверсии составила $0,28 \pm 5,4$ часа (минимально 3 минуты, максимально 60 минут). Кроме того, на фоне проводимой кардиоверсии у пациентов II группы отмечено статистически значимое увеличение длительности интервалов QT и QTc, продолжительности комплекса QRS, длительности интервала PQ (табл. 3).

Статистически значимых изменений цифр САД и ДАД у пациентов II группы не зарегистрировано ($p > 0,05$).

Анализ причин неэффективных кардиоверсий во II группе пациентов свидетельствовал о достоверном влиянии перенесенного в прошлом инфаркта миокарда ($p = 0,0047$). Кроме того, определенное влияние оказывал и аритмический анамнез, длительность которого, а также количество пароксизмов ФП более одного за последний год снижали эффективность Нибентана ($p = 0,025$). Кроме того, снижение фракции выброса левого желудочка так же, как и в группе I, статистически значимо снижало эффективность медикаментозной кардиоверсии (табл. 4).

Таким образом, в обеих группах Нибентан показал высокую антиаритмическую эффективность: 82,5% — в I группе, 85% — во II группе пациентов ($p = 0,761$). Между тем исследуемые группы существенно различались по эффективной дозе Нибентана. Так, назначение Магнерота на этапе подготовки к восстановлению синусового ритма позволило статистически значимо снизить среднюю эффективную дозу Нибентана с $0,182 \pm 0,013$ мг/кг в I группе до $0,125 \pm 0,009$ мг/кг во II группе ($p = 0,0004$); а также в 3 раза снизить продолжительность медикаментозной кардиоверсии ($0,88 \pm 0,16$ часа в группе I и $0,28 \pm 0,08$ в группе II соответственно, $p < 0,05$).

С целью сравнения безопасности восстановления синусового ритма Нибентаном в зависимости от тактики ведения пациента на догоспитальном этапе проведен анализ нарушений ритма,

зарегистрированных на фоне терапии (табл. 5).

Включение в схему терапии Магнерота уменьшило проаритмическое действие Нибентана: статистически значимо снизилось количество желудочковых и суправентрикулярных нарушений сердечного ритма. В отличие от группы I, в которой было зафиксировано 2 случая пароксизмов желудочковой тахикардии, в группе II подобных нарушений ритма не было зарегистрировано. Желудочковая экстрасистолия II–IV классов по Лауну достоверно чаще регистрировалась в группе I ($p < 0,05$). ФП трансформировалась в трепетание предсердий статистически значимо чаще в группе II ($p < 0,05$). Во II группе пароксизмов трепетания предсердий не зарегистрировано. У 2,5% пациентов группы I и у 7,5% больных группы II ($n = 1$ и $n = 3$ соответственно) была зарегистрирована миграция водителя ритма по предсердиям, эпизоды синоатриальной блокады II степени, типа I и II. Нарушения проводимости на уровне синусового узла, вероятно, в большей степени были обусловлены длительно существующей ФП и не связаны с действием Нибентана.

Выводы

1. Клиническая эффективность Нибентана при восстановлении синусового ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и длительно существующей фибрилляцией предсердий составляет 82,5%, на фоне амбулаторной подготовки Магнеротом в течение 4 недель — 85%.
2. Назначение Магнерота на амбулаторном этапе, за 4 недели до запланированного восстановления синусового ритма, пациентам с ишемической болезнью сердца и длительно существующей фибрилляцией предсердий позволяет снизить эффективную дозу Нибентана ($p < 0,05$), при этом уменьшить количество суправентрикулярных и желудочковых нарушений сердечного ритма ($p < 0,05$), а также существенно сократить продолжительность кардиоверсии.
3. Эффективность восстановления синусового ритма Нибентаном снижается у пациентов, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда ($p < 0,05$) и при сниженной фракции выброса левого желудочка ($p < 0,05$), у больных с длительным аритмическим анамнезом ($p < 0,05$) и при рецидивах фибрилляции предсердий чаще 1 раза в год ($p < 0,05$).
4. При восстановлении синусового ритма Нибентан не снижает систолическое и диастолическое артериальное

Таблица 4
Показатели Эхо-КГ, влияющие на эффективность медикаментозной кардиоверсии Нибентаном у пациентов II группы

Показатель	Эффективная кардиоверсия Нибентаном	Неэффективная кардиоверсия Нибентаном	Z p
Внутренний диаметр устья аорты, см	4,2 (4,15; 4,25)	4,2 (4,25; 4,4)	-1,988 $p = 0,056$
Размер полости левого предсердия, см	4,45 (4,3; 4,6)	4,45 (4,5; 4,7)	-1,837 $p = 0,066$
Конечный диастолический размер полости левого желудочка, см	5,6 (5,5; 5,8)	5,6 (5,8; 6,0)	-2,386 $p = 0,057$
Конечный систолический размер полости левого желудочка, см	3,85 (3,5; 4,0)	3,9 (4,0; 4,1)	-1,628 $p = 0,103$
Толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,15; 1,2)	-1,780 $p = 0,075$
Толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы, см	1,1 (1,0; 1,1)	0,7 (1,0; 1,2)	-0,833 $p = 0,404$
Фракция выброса, %	58 (55; 65)	43 (43; 49)	3,730 $p = 0,0001$

Примечание. Различия статистически значимы по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни для независимых выборок ($p < 0,05$).

Таблица 5
Характеристика нарушений ритма на фоне терапии в изучаемых группах

Нарушения ритма	Группа I Нибентан		Группа II Нибентан + Магнерот	
	Абс.	%	Абс.	%
Трепетание предсердий	4	10,0*	0	0
Желудочковая тахикардия	2	5,0*	0	0
Синоатриальная блокада	1	2,5	3	7,5
Атриовентрикулярная блокада	5	12,5	3	7,5
Суправентрикулярная экстрасистолия	8	20,0	3	7,5
Желудочковая экстрасистолия	12	30,0**	3	7,5
Аберрации QRS	40	100,0	40	100,0

Примечание. Различия статистически значимы по непараметрическому критерию Пирсона χ^2 с поправкой непрерывности Йетсена для независимых выборок (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

давление у пациентов с ишемической болезнью сердца и длительно существующей фибрилляцией предсердий, что выгодно отличает его от других антиаритмических препаратов. ■

Литература

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ, 2012 // Российский кардиологический журнал. 2013. № 4. С. 5–100.
2. Kirchhof P., Benussi S., Dipek Kotecha et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // European heart journal. 2016. № 37. P. 2893–2962.
3. Ревизицкая А. Ш., Рзаев Ф. Г., Горев М. В. и др. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий». Электрон. дан. Режим доступа URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf> (дата обращения 02.08.2017).
4. Schotten U. et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal // Physiol Rev. 2011. V. 91. № 4. P. 265–325.
5. Нечаева Г. И., Друж И. В., Ежова Е. А. Применение нибентана при персистирующей форме фибрилляции

предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью // Сердце. 2007. Т. 6. № 4. С. 221–223.

6. Classen H. G. Magnesium orotate — experimental and clinical evidence // Rom J Intern Med. 2004. V. 42. № 3. P. 491–501.
7. Торшин И. Ю., Громова О. А., Калачева А. Г. и др. Метаанализ клинических воздействий оротата магния на сердечно-сосудистую систему // Терапевтический архив. 2015. № 6. С. 88–97.
8. Громова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С. и др. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. 2013. Т. 33. С. 52–63.
9. Попов С. В., Аубакирова Г. А., Антонченко И. В. и др. Эффективность антиаритмического препарата III класса нибентана у больных с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. 2003. № 31. С. 10–14.
10. Брегадзе И. Н., Майков Е. Б., Бильдинов О. А. и др. Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата // Кардиология. 2007. № 3. С. 48–55.

Физические тренировки

как фактор повышения приверженности

пациентов после коронарного шунтирования

к медикаментозной и немедикаментозной терапии

Ю. А. Аргунова¹, кандидат медицинских наук

О. А. Трубникова, доктор медицинских наук

А. А. Иноземцева, кандидат медицинских наук

О. Л. Барбараш, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Резюме. Оценено влияние различных видов реабилитации на приверженность к медикаментозной и немедикаментозной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ) в условиях искусственного кровообращения. Показано, что включение велотренировок в программу второго этапа стационарной реабилитации положительно сказывается на показателях приверженности пациентов после КШ к медикаментозной и немедикаментозной терапии. **Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, приверженность к лечению, кардиореабилитация, физические тренировки, велотренировки.

Abstract. The impact of various types of rehabilitation programs on adherence to medical and non-medical therapy of patients with coronary artery disease undergoing on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) was assessed. The inclusion of supervised cycling trainings in Phase 2 of the inpatient rehabilitation program had a positive effect on patients' adherence to medical and non-medical therapy after CABG. **Keywords:** coronary artery bypass grafting, adherence to treatment, cardiac rehabilitation, exercise training.

В настоящее время число выполняемых операций коронарного шунтирования (КШ) растет, особенно эта тенденция характерна для Российской Федерации [1]. Несмотря на совершенствование хирургической техники и анестезиологического пособия, успешные результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС) во многом зависят от того, насколько полноценно пациенты выполняют рекомендации по медикаментозной терапии и коррекции образа жизни на амбулаторном этапе лечения [2]. Низкая приверженность к терапии ассоциируется с высоким риском осложнений, инвалидизации и смертности, неблагоприятным прогнозом, в том числе у пациентов, подвергшихся КШ [2–4]. Известно, что около четверти пациентов не выполняют рекомендации врача, что увеличивает смертность при сердечно-сосудистых заболеваниях [5]. Одним из доступных

методов повышения приверженности пациентов к терапии могут рассматриваться физические тренировки. Имеются данные о положительном влиянии физических тренировок на приверженность к медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [6, 7].

Целью настоящего исследования явилось оценить влияние различных видов реабилитации на приверженность к медикаментозной и немедикаментозной терапии пациентов с ИБС, подвергшихся КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы исследования

В исследование было включено 113 пациентов мужского пола со стабильной ИБС, планируемых для проведения КШ в условиях ИК, средний возраст пациентов составил $56,6 \pm 5,8$ года. Критериями включения были: возраст 45–70 лет, подписанное информированное согласие, планируемое КШ в условиях ИК. В исследование не включались пациенты с сочетанием ИБС и клапанных пороков сердца, тяжелыми нару-

шениями ритма и проводимости, в т.ч. фибрилляцией предсердий, реконструктивными операциями на периферических артериях в анамнезе, а также с состояниями, препятствующими проведению физических тренировок в послеоперационном периоде: тяжелой сопутствующей патологией, в т.ч. заболеваниями опорно-двигательного аппарата, неконтролируемой АГ, декомпенсацией сердечной недостаточности, послеоперационными осложнениями.

После оценки критериев включения и исключения пациенты были рандомизированы на группы в зависимости от вида кардиореабилитации. Пациентам первой группы в послеоперационном периоде был проведен второй этап стационарной реабилитации с использованием велотренировок в условиях загородного стационарного отделения, пациенты второй группы прошли 2-й этап стационарной реабилитации без использования велотренировок, пациенты третьей группы направлялись на амбулаторный этап лечения, минуя 2-й этап стационарной реабилитации. Первую группу

¹ Контактная информация:
argunova-u@mail.ru

составили 38 человек (средний возраст $56,6 \pm 5,5$ лет), во 2-ю группу пациентов вошли 22 человека (средний возраст $55,2 \pm 4,6$ года), в 3-ю группу — 53 пациента (средний возраст $57,2 \pm 6,2$ года).

Велотренировки начинались с 14-х суток послеоперационного периода на базе загородного кардиологического стационара. Занятия проводились 5–6 раз в неделю в течение трех недель. Тренирующая нагрузка основного периода тренировки составляла 50% от индивидуальной пороговой мощности, определенной при велоэргометрии до начала тренировок. Тренирующий эффект основного периода достигался увеличением экспозиции нагрузки, частота педалирования составляла 60 оборотов в минуту и была постоянной. Продолжительность основного периода тренировки на первом занятии составляла 5 минут и доводилась до 30 минут. Велотренировки проводились под контролем артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Максимальный прирост ЧСС составлял не более 75% от порогового значения.

Программа второго этапа кардиореабилитации, помимо велотренировок, включала лечебную гимнастику и дозированную ходьбу. Пациентам 2-й группы проводились только занятия лечебной гимнастикой и дозированной ходьбой.

Пациенты изучаемых групп были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим параметрам, оцененным до выполнения операции (табл. 1).

Пациенты в группах с велотренировками на 2-м этапе реабилитации (1-я группа), без велотренировок на 2-м этапе реабилитации (2-я группа) и без 2-го этапа реабилитации, наблюдавшиеся амбулаторно (3-я группа), также не различались по основным интраоперационным показателям — длительности ИК ($90,1 \pm 3,81$ мин; $94,6 \pm 5,02$ мин; $93,8 \pm 3,17$ мин соответственно), времени пережатия аорты ($59,5 \pm 2,51$ мин; $58,0 \pm 3,68$ мин; $59,5 \pm 2,29$ мин соответственно), количеству наложенных шунтов ($2,7 \pm 0,14$; $2,8 \pm 0,12$; $2,5 \pm 0,09$ соответственно). У большинства пациентов в качестве анестетика использовался пропофол: в 1-й группе — у 73,7% пациентов, во 2-й группе — у 81,8%, в 3-й группе — у 77,3% больных ($p > 0,05$).

Анализ анамнестических данных, клинических и лабораторных параметров, а также параметров приверженности к терапии проводился за 7–10 дней до проведения прямой реваскуляризации миокарда, через 6 месяцев и 1 год после операции. Приверженность пациентов

Таблица 1

Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от вида последующей реабилитации

Параметр	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 53)	P
Средний возраст, лет, M $\pm$ SD	56,6 $\pm$ 5,5	55,2 $\pm$ 4,6	57,2 $\pm$ 6,2	> 0,05
Образование, n (%):				
• среднее	27 (71)	18 (82)	44 (83)	
• высшее	11 (29)	4 (19)	9 (17)	> 0,05
Курение, n (%)	16 (42)	9 (41)	25 (47)	> 0,05
ИМТ, кг/м ² , M $\pm$ SD	27,6 $\pm$ 3,45	28,4 $\pm$ 3,35	27,5 $\pm$ 3,63	> 0,05
Длительность анамнеза ИБС, лет, M $\pm$ SD	4,3 $\pm$ 0,70	4,6 $\pm$ 1,36	4,6 $\pm$ 0,63	> 0,05
Длительность анамнеза АГ, лет, M $\pm$ SD	5,6 $\pm$ 1,36	6,9 $\pm$ 1,05	6,1 $\pm$ 1,08	> 0,05
Постинфарктный кардиосклероз, n, M $\pm$ SD	0,9 $\pm$ 0,13	1,2 $\pm$ 0,18	1,0 $\pm$ 0,12	> 0,05
ФВ ЛЖ до операции, %, M $\pm$ SD	57,0 $\pm$ 9,58	56,5 $\pm$ 1,21	56,0 $\pm$ 10,01	> 0,05
Стенокардия ФК до операции, n (%):				
• I–II	27 (71)	12 (54)	33 (62)	
• III	11 (29)	8 (36)	20 (38)	> 0,05
ХСН ФК до операции, n (%):				
• I–II	32 (84)	18 (83)	42 (79)	
• III	6 (16)	4 (17)	11 (21)	> 0,05

Примечание. 1-я группа — пациенты с велотренировками на 2-м этапе реабилитации; 2-я группа — пациенты без велотренировок на 2-м этапе реабилитации; 3-я группа — пациенты амбулаторные без 2-го этапа реабилитации.

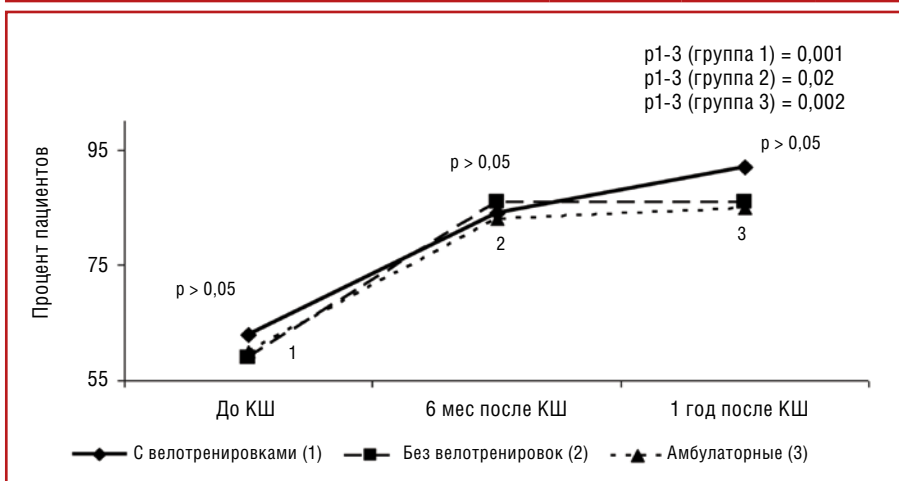


Рис. Динамика процента пациентов, достигших целевых цифр артериального давления, в течение года после коронарного шунтирования в зависимости от вида реабилитации

к лечению оценивалась посредством анализа медикаментозной и немедикаментозной терапии на амбулаторном этапе. Оценивалось качество принимаемой терапии: соблюдение четырехкомпонентной схемы лечения ИБС (бета-адреноблокаторы, статины, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II). Кроме того, анализировались динамика и достижение целевых показателей липидного обмена (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), АД и ЧСС. Проводилась оценка соблюдения рекомендаций по отказу от курения и снижению массы тела. В соответствии с клиническими рекоменда-

ми Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. в качестве целевых показателей были приняты следующие значения: индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м², уровень ХС ЛПНП менее 2,0 ммоль/л, АД менее 140/90 мм рт. ст., ЧСС 55–60 ударов в минуту.

Статистический анализ данных проводился с помощью Statistica 8.0. Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Распределение данных отличалось от нормального, поэтому для сравнения трех независимых групп применялся метод рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим сравнением групп попарно, используя критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони при оценке значений p. Для оценки статистической значимости

Таблица 2

Показатели липидного обмена в течение года после коронарного шунтирования в зависимости от вида реабилитации

Параметр	Срок	1-я группа (n = 38)		2-я группа (n = 22)		3-я группа (n = 53)		P
			p		p		p	
ОХС, ммоль/л, M ± SD	До КШ	5,5 ± 1,71	0,001	5,1 ± 1,02	0,01	5,7 ± 1,51	0,03	> 0,05
	1 год	4,7 ± 1,38		4,4 ± 0,90		5,2 ± 1,41		> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	До КШ	3,6 ± 1,66	0,001	3,2 ± 0,76	> 0,05	3,4 ± 1,12	> 0,05	> 0,05
	1 год	2,6 ± 1,36		2,7 ± 0,97		3,0 ± 1,12		> 0,05
Достигли целевого ХС ЛПНП, n (%)	До КШ	3 (8)	< 0,0001	3 (14)	0,03	5 (9)	0,01	> 0,05
	1 год	20 (53)		9 (41)		14 (26)		< 0,05

различий качественных признаков для двух независимых групп применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку применялся критерий Вилкоксона, трех и более — критерий Фридмана.

Результаты

При анализе параметров приверженности к терапии в течение года после проведенной прямой реваскуляризации миокарда в группах в зависимости от вида реабилитации выяснилось, что пациенты изучаемых групп значимо не различались по величине ИМТ и статусу курения через 6 месяцев и 1 год после операции. Процент пациентов, достигших компенсации АГ, не различавшийся в изучаемых группах исходно, к 6 месяцам послеоперационного периода достоверно увеличился во всех группах наблюдения. Так, в 1-й группе пациентов число пациентов, достигших компенсации АГ к 6-му месяцу после операции, увеличилось на 33% ($p = 0,02$), во 2-й группе — на 45,7% ($p = 0,02$), в 3-й группе — на 37% ($p = 0,01$) по сравнению с исходным числом. Через год после КШ число пациентов, достигших компенсации АГ, также было достоверно больше такового до операции. В 1-й группе процент увеличения числа больных, достигших целевого АД, по сравнению с таковым до операции составил 46% ($p = 0,001$), во 2-й группе — 45,7% ($p = 0,02$), в 3-й группе — 40,6% ($p = 0,002$). При этом эта динамика была более значима в 1-й группе ($p = 0,001$) (рис.).

Анализ динамики показателей липидного обмена выявил значимое снижение уровня ОХС в течение года после КШ у всех пациентов по сравнению с дооперационным (1-я группа — $p = 0,001$; 2-я группа — $p = 0,01$; 3-я группа — $p = 0,03$). При этом значимое снижение концентрации ХС ЛПНП по сравнению с дооперационной наблюдалось только в 1-й группе пациентов ($p = 0,001$). Помимо динамики концентрации, анализировался также процент пациен-

тов, достигших целевых значений ХС ЛПНП. Во всех группах наблюдения через год после КШ увеличилось число пациентов, достигших целевых значений ХС ЛПНП (1-я группа — $p < 0,0001$; 2-я группа — $p = 0,03$; 3-я группа — $p = 0,01$). При этом динамика оказалась более значимой в 1-й группе (табл. 2).

Анализ медикаментозной терапии через 1 год после операции продемонстрировал отсутствие значимых межгрупповых различий по частоте соблюдения пациентами четырехкомпонентной схемы терапии ИБС, которая составила не более 45% пациентов. Однако следует отметить, что в 1-й группе к 6 месяцам после операции значимо вырос процент пациентов, принимавших четырехкомпонентную терапию ИБС, по сравнению с таковым до операции ($p = 0,003$), в то время как во 2-й и 3-й группах эта динамика была на уровне тенденции ($p = 0,06$; $p = 0,05$ соответственно). Лучшую динамику показали пациенты 1-й группы и к году послеоперационного периода: процент пациентов, получавших необходимую терапию, значимо увеличился по сравнению с исходным ($p = 0,04$), в то время как в других группах динамика была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют лучшую динамику показателей приверженности к медикаментозной и немедикаментозной терапии в группе пациентов, прошедших курс велотренировок на 2-м этапе реабилитации, по сравнению с пациентами без использования велотренировок на 2-м этапе реабилитации и без 2-го этапа реабилитации.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают лучшую динамику таких параметров приверженности, как компенсация АГ, достижение целевых показателей липидограммы, соблюдение четырехкомпонентной терапии ИБС в группе пациентов с включением велотренировок в программу второго этапа стационарной реабилитации. Данная

проблема актуальна, прежде всего, с позиции улучшения исходов после проведенного оперативного лечения, поскольку достижение целей вторичной профилактики является, бесспорно, важной задачей ведения пациентов, подвергшихся КШ. Так, в исследовании REACH показано, что низкая приверженность к терапии в послеоперационном периоде увеличивает риск инфаркта миокарда и смертельного исхода в течение года после КШ более чем в 2 раза [8]. Худший прогноз в течение года после проведения КШ у пациентов, имеющих низкую приверженность к медикаментозной и немедикаментозной терапии, по сравнению с пациентами, соблюдавшими рекомендации врача, показан в работе С. А. Помешкиной с соавт. [3]. По результатам данной работы частота развития послеоперационных осложнений в группе пациентов с низкой приверженностью к терапии была значимо выше.

Тем не менее, во всех изучаемых группах достижение целей терапии было неудовлетворительным: сохранялся повышенный ИМТ, процент курильщиков был около 35%, процент пациентов, достигших целевых цифр ХС ЛПНП, составлял не более 53% и не более 45% пациентов придерживались четырехкомпонентной схемы терапии ИБС. При этом достоверные межгрупповые различия через год были выявлены только по показателю достижения целевого ХС ЛПНП, по другим параметрам пациенты значимо не различались. Эти факты актуализируют важность целенаправленного воздействия на факторы риска в послеоперационном периоде КШ. Одним из эффективных и безопасных методов такого воздействия могут выступать физические тренировки. Известно, что физические тренировки обладают эффективным корригирующим эффектом на большинство компонентов приверженности: оптимизируют показатели липидного профиля [9–11] и параметры гемодинамики за счет коррекции эндотелиальной дисфункции [12, 13], способствуют снижению массы тела [14]. Кроме воздействия на компоненты неме-

дикаментозной терапии, имеются данные о том, что занятия физическими тренировками повышают приверженность к медикаментозной терапии в когорте пациентов с АГ [6], а также у пациентов, перенесших КШ [15], что также подтвердили данные, полученные в настоящем исследовании.

Заключение

Данные, полученные в настоящем исследовании, доказывают необходимость применения программы реабилитации после КШ, включающей курс велотренировок, с позиций повышения приверженности пациентов к медикаментозной и немедикаментозной терапии. ■

Литература

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М., 2016. 208 с.
2. Погосова Г.В., Белова Ю.С., Рославцева А.Н. Приверженность к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — ключевой элемент снижения сердечно-сосудистой смертности // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2007. Т. 6, № 1. С. 99–104.
3. Помешкина С.А., Боровик И.В., Завырылина И.Н. и др. Как влияет приверженность пациентов к рекомендованной терапии на прогноз послеоперационного периода после коронарного шунтирования // Кардиология. 2015. № 5. С. 48–53.
4. Kotseva K., Wood D., de Backer G. et al. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab. 2010. Vol. 17, № 5. P. 530–550.
5. Гарганеева А.А., Борель К.Н., Округин С.А., Кужелева Е.А. Приверженность медикаментозной терапии и следование национальным рекомендациям по ведению пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Итоги 5-летнего проспективного наблюдения // Комплекс. проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. № 3. С. 31.
6. Кильдебекоева Р.Н., Дмитриев А.В., Федотов А.Л., Низамов А.К. Влияние физических нагрузок на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией // Мед. вестн. Башкортостана. 2014. Т. 9, № 6. С. 27–31.
7. Филиппова Ю.М., Никитин Г.А., Якунин К.А. Пути повышения комплаентности, качества жизни и психологического статуса больных артериальной гипертензией на терапевтическом участке // Вестн. Смолен. гос. мед. акад. 2015. Т. 14, № 3. С. 53.
8. Mehta R. H., Bhatt D. L., Steg P. G. et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29, № 24. P. 3052–3060.
9. Kwaśniewska M., Jegier A., Kostka T. et al. Long-term effect of different physical activity levels on subclinical atherosclerosis in middle-aged men: a 25-year prospective study [Electronic Resource] // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 1. e85209.
10. Аронов, Д. М., Красницкий В. Б., Бубнова М. Г. Эффективность физических тренировок и анализ гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2009. Т. 6, № 1. С. 9–19.
11. Fernandes R. A., Christofaro D. G., Casonatto J. et al. Prevalence of dyslipidemia in individuals physically active during childhood, adolescence and adult age // Arq. Bras. Cardiol. 2011. Vol. 97, № 4. P. 317–323.
12. DeSouza C. A., Shapiro L. F., Clevenger C. M. et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men // Circulation. 2000. Vol. 102, № 12. P. 1351–1357.
13. Помешкина С.А., Боровик И.В., Сергеева Т.Ю. и др. Вазопротективная активность ранних физических тренировок у больных, перенесших коронарное шунтирование // CardioСоматика. 2012. № 2. С. 15–20.
14. Catapano A. L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur Heart J. 2016. Oct 14; 37 (39). P. 2999–3058.
15. Помешкина С.А., Локтионова Е.Б., Архипова Н.В., Барбараш О.Л. Домашние физические тренировки и приверженность медикаментозной терапии у пациентов после коронарного шунтирования // CardioСоматика. 2015. № 1. С. 79.

Номера за 2015 год
доступны для скачивания
бесплатно

Лечаший Врач
Медицинский научно-практический журнал
№ 2 2017

Коронарная ангиология
• Кардиалгия и абдоминальные
• Слабительные препараты
• АД и артериальная гипертензия
• Физическая реабилитация
• Дислипидемия

Дополнительная информация
• Хроническая болезнь сердца
• Профилактика ИБС при сахарном диабете
• Клиническая лабораторная диагностика
• Сердечно-сосудистые заболевания
• ИБС

Дополнительная информация
• Профилактика ИБС при сахарном диабете
• Клиническая лабораторная диагностика
• Сердечно-сосудистые заболевания
• ИБС

App Store Google play

Влияние лекарственного взаимодействия на экспозицию новых оральных антикоагулянтов*

Препараты	Механизм взаимодействия	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Аторвастатин	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр и ингибирование CYP3A4	+18%	Нет данных	Не влияет
Дигоксин	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр	Не влияет	Нет данных	Не влияет
Верапамил	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр и слабое ингибирование CYP3A4	+12–180%	Нет данных	Незначительное влияние (использовать с осторожностью, если СКФ: 15–50 мл/мин)
Дилтиазем	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр и слабое ингибирование CYP3A4	Не влияет	+40%	Незначительное влияние (использовать с осторожностью, если СКФ: 15–50 мл/мин)
Хинидин	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр	+50%	Нет данных	+50%
Амиодарон	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр	+12–60%	Нет данных	Незначительное влияние (использовать с осторожностью, если СКФ: 15–50 мл/мин)
Дронедарон	Ингибирование Р-гр и CYP3A4	+70–100%	Нет данных	Нет данных
Кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол	Конкурирование за эффлюкс с помощью Р-гр и ингибирование CYP3A4	+140–150%	+100%	До +160%
Флуконазол	Умеренное ингибирование CYP3A4	Нет данных	Нет данных	+42% (если вводить системно)
Циклоспорин, такролимус	Конкурирование с Р-гр	Нет данных	Нет данных	+50%
Кларитромицин, эритромицин	Конкурирование с Р-гр и ингибирование CYP3A4	+15–20%	Нет данных	+30–54%
Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир)	Конкурирование или индуктор Р-гр; ингибирование CYP3A4	Нет данных	Значительное увеличение	До +153%
Рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	Индукторы Р-гр и CYP3A4/CYP2J2	-66%	-54%	До -50%
Антациды	Всасывание в желудочно-кишечном тракте	-12–30%	Нет данных	Не влияет

* Т. Е. Морозова. Особенности применения новых оральных антикоагулянтов у пожилых пациентов после ортопедических операций // Лечащий Врач. 2017. № 7.

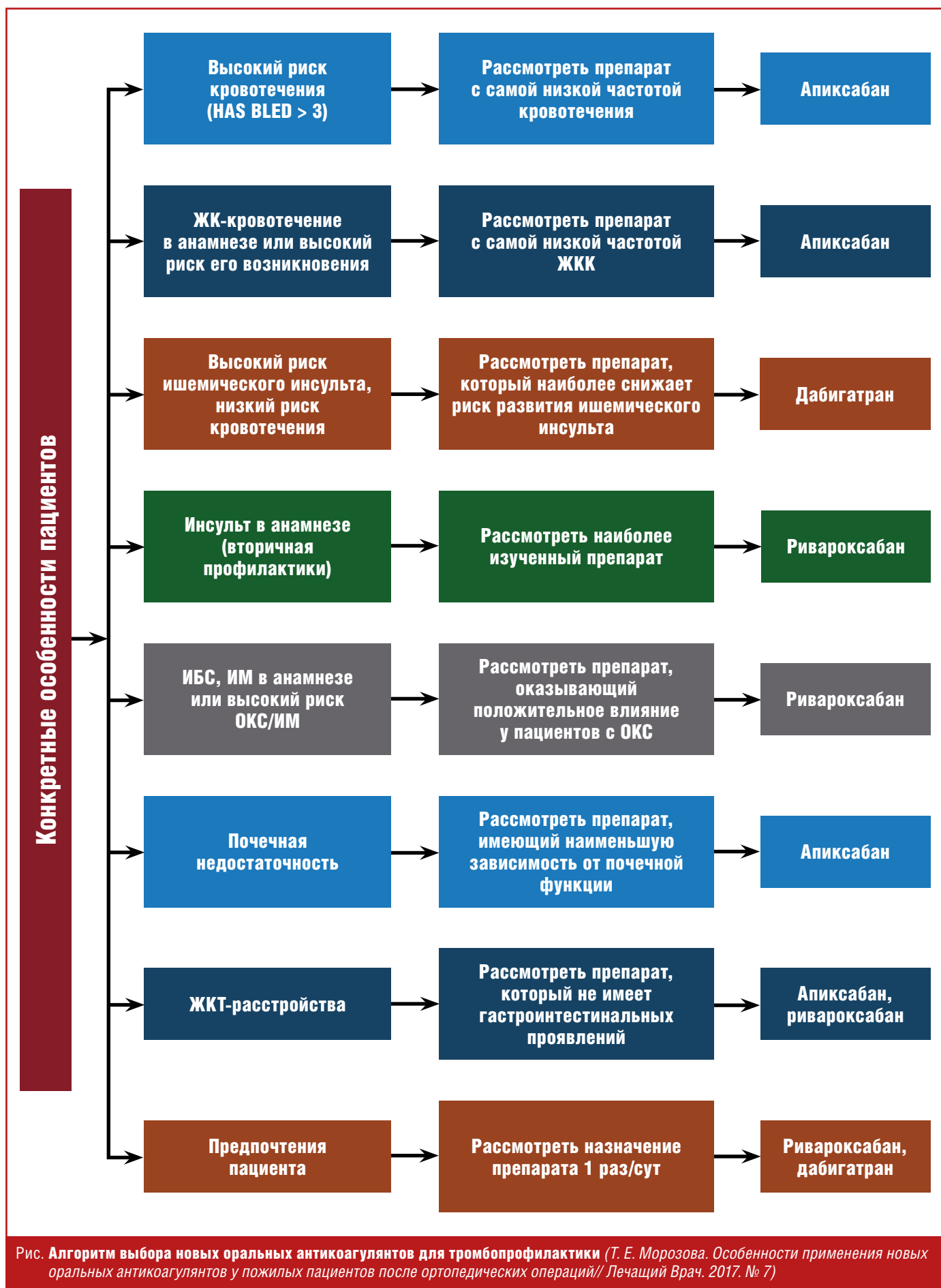


Рис. Алгоритм выбора новых оральных антикоагулянтов для тромбопрофилактики (Т. Е. Морозова. Особенности применения новых оральных антикоагулянтов у пожилых пациентов после ортопедических операций// Лечащий Врач. 2017. № 7)

Показатели коагуляционного гемостаза в оценке эффективности лечения остеоартрита коленных суставов

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

* ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

** ФГБНУ НИИТПМ, Новосибирск

Резюме. Целью исследования было изучить динамику параметров системы гемостаза для оценки эффективности лечения пациентов с остеоартритом в амбулаторных условиях. Обследованы 52 пациента в возрасте от 18 до 65 лет. Оценивалась эффективность лечения по изменениям параметров коагуляционного гемостаза. Был отмечен положительный эффект: достоверное улучшение показателей фибриногена, Хагеман-зависимого фибринолиза, активированного частичного тромбопластинного времени.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, коагуляционный гемостаз, параметры гемостаза, качество жизни.

Abstract. The aim of the study was to study the dynamics of the parameters of the hemostasis system for evaluation of the effectiveness of treatment of patients with osteoarthritis in outpatient conditions. A total of 52 patients aged 18 to 65 years were examined. The effectiveness of treatment for changes in parameters of coagulation hemostasis was evaluated. A positive effect was noted: a significant improvement in the indices of fibrinogen, Hageman-dependent fibrinolysis, activated partial thromboplastin time.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, coagulation hemostasis, parameters of hemostasis, quality of life.

Остеоартрит (ОА) становится одной из наиболее распространенных болезней в современном обществе, поражая более 20% населения земного шара [1, 2]. Жалобы на боль и припухлость крупных суставов в 53,8% случаев обусловлены ОА [3]. Поздняя диагностика и малоэффективная терапия приводят к снижению качества жизни (КЖ) больных, ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста [4, 5]. 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 [6]. Клинические симптомы ОА начинают проявляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики [7]. Ключевым в патофизиологии ОА является синовит, для диагностики которого используют инструментальные методы, в частности, ультразвуковое исследование сустава, магнитно-резонансную томографию, а также гистологическое исследование биопсийного материала синовию. Синовит является предиктором повреждения хряща [8]. 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. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) и Международное общество по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) разработали рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы [9, 10]. На ранней стадии болезни доминируют боль и припухание суставов, поэтому лечение должно быть направлено на их купирование с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Основными в лечении ОА являются медленнодействующие симптоматические препараты, которые в определенной степени уменьшают выраженность боли и в то же время оказывают хондропротективное действие. У больных ОА, особенно с гонартрозом и коксартрозом, установлены низкие показатели 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, психологиче-

¹ Контактная информация: n.chapaeva@mail.ru

Таблица

Оценка параметров системы гемостаза до и после применения средства Остеокинг

Параметры гемостаза	ПТИ, %	АЧТВ, сек	Фибриноген, г/л	Антитромбин III, %	ВА	ХЗФ, мин
До лечения	102,5 ± 21,27	36,32 ± 13,21	3,98 ± 1,11	117,67 ± 18,48	1,09 ± 0,11	15,28 ± 8,64
После лечения	100,94 ± 21,73	35,87 ± 9,11*	3,5 ± 1,19***	113,7 ± 27,8	1,03 ± 0,24	10,82 ± 5,98**

Примечание. * $p = 0,04$; ** $p = 0,02$; *** $p = 0,001$.

ское, социальное функционирование. Исследование КЖ позволяет проводить мониторинг состояния пациентов и оценивать динамику и эффективность лечения [11]. Благодаря развитию современных диагностических методов появилась возможность уточнения межсистемных взаимосвязей между воспалительными, сосудистыми и структурными изменениями в развитии заболеваний опорно-двигательной системы и научного обоснования алгоритмов диагностики и лечения больных с поражением суставного аппарата. Вместе с тем до настоящего времени практически не изучены особенности микроциркуляторных нарушений и системного гемостаза у пациентов с ОА [12]. Гиперкоагуляция у пациентов связана с функциональным состоянием эндотелия и иммунной системой. Повышенное содержание фибриногена, фактора Виллебранда, а также сниженная фибринолитическая активность плазмы связаны с прогрессированием атеросклероза и увеличением риска инфаркта и инсульта [13]. Сосудистая патология играет роль в инициации и прогрессировании ОА: эпизодически снижается приток крови через мелкие сосуды субхондральной кости. Поток крови может быть уменьшен путем венозной окклюзии и стаза, а также развитием микроэмболов в субхондральных сосудах. Есть несколько вероятных эффектов субхондральной ишемии: первый из них скомпрометирован недостатком питательных веществ и газообмена в суставном хряще и является потенциальным инициатором дегенеративных изменений в хрящевой ткани; второй связан с апоптозом остеоцитов, который будет инициировать резорбцию остеокластов этой кости и, по крайней мере временно, снижать костную поддержку вышележащего хряща. Необходимо учитывать эти факторы в целях разработки более эффективных методов лечения для подавления прогрессирования ОА [14]. 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. Средство Остеокинг (биологически активная добавка к пище, не являющаяся лекарственным препаратом) может усиливать функцию гипофиз-адренкортикальной системы, тормозить функции гиалурата, хондроитиназы, гистамина, 5-гидрокситриптамина и простагландинсинтетазы, для оказания большего противовоспалительного, противоотечного и обезболивающего эффектов. Средство ингибирует синтез фермента тромбоксан А₂, снижает синтез и активность фосфодиэстеразы, повышает уровень цАМФ, таким образом играя роль в торможении агрегации тромбоцитов, подавляя тромбообразование. Блокируя кальциевые каналы и внутриклеточное выделение кальция, средство способствует расширению спазмированных сосудов, улучшает микроциркуляцию

и увеличивает доставку кислорода к поврежденным тканям. Таким образом, оно улучшает кровообращение и микроциркуляцию, стимулирует синтез костных клеток, увеличивает образование костных трабекул, стимулируя срастание и повышая плотность костей; обладает гиполипидемическим, фибринолитическим, антикоагулянтным и противовоспалительным действием [15]. Понимание механизма регуляции процессов поддержания гомеостаза суставных тканей, а также знание ведущих патогенетических процессов необходимы для оптимизации лечения дегенеративных и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Целью настоящей работы было изучить динамику параметров системы гемостаза для оценки эффективности применения средства Остеокинг 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 [16] с учетом критериев Altman (1991) [17]. Определение основных коагуляционных тестов: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), антитромбин III (АТ-III), волчаночный антикоагулянт (ВА) проводилось в стандартных условиях лаборатории гемостаза ФГБНУ НИИТПМ. 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-й 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 Т-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 обследования, регламентируемые программой испытания или субъективной самооценкой пациента. Пациенты получали Остеокинг по 25 мл через день; с учетом массы тела и эффективности суточную дозу титровали. Продолжительность применения составила шесть месяцев. Контроль за эффективностью лечения осуществлялся ежемесячно, параметры системы гемостаза были оценены после полного курса. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерной программы Statistica 17.0, определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении), в случаях отклонения распределения от нормального использовались непараметрические критерии (U -критерий Манна–Уитни, χ^2 , критерий знаковых рангов Уилкоксона). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

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 составила от 1 до 10 лет, а средняя длительность обострения $6,0 \pm 1,5$ 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%) отмечалось ограничение объема движений, в большей степени сгибания, в пораженных коленных суставах. Результаты проведенных нами гемостазиологических параметров наблюдаемых пациентов до и после лечения представлены в табл.

Выявлена активация коагуляционного гемостаза, о чем свидетельствовало повышение уровня фибриногена ($3,98 \pm 1,11$ г/л) на фоне обострения остеоартрита, что характерно для хронически протекающего микротромбоваскулита. Одним из основных показателей коагуляционного звена является уровень физиологических антикоагулянтов (АТ-III). Тромбинемия и снижение уровня АТ-III являются основными критериями текущего внутрисосудистого свертывания крови и являются основной причиной развития тромбеморрагических осложнений, у этих больных также выявлена гиперкоагуляция по параметру АЧТВ: $36,32 \pm 13,21$ сек. Повышенный фибриноген может вызывать развитие сердечно-сосудистых заболеваний вследствие того, что он напрямую влияет на густоту крови, могут образовываться тромбы, препятствующие передвижению крови по сосудам. Фибринолитическая активность определяется по времени лизиса сгустков эуглобулиновой фракции под действием плазмينا, активированного

фактором XIIa. Удлинение времени лизиса свидетельствует о депрессии внутреннего механизма фибринолиза, связанного чаще всего с дефицитом или истощением плазменного прекалликреина, плазминогена, с дефицитом фактора XII. Такое истощение внутреннего механизма фибринолиза наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся тромботическими или тромбеморрагическими синдромами. На фоне указанной терапии через 24 нед отмечалось улучшение ряда показателей АЧТВ: $35,87 \pm 9,11$ сек ($p = 0,04$), фибриноген: $3,5 \pm 1,19$ г/л ($p = 0,001$), ХЗФ: $10,82 \pm 5,98$ ($p = 0,02$). Статистически значимой разницы при оценке ПТИ, АТ-III, ВА не получено. Регистрация побочных эффектов показала, что на фоне приема отмечалась лишь сухость во рту у трети пациентов. Оценка КЖ составила до лечения: $57,49 \pm 21\%$, а после лечения: $78,82 \pm 22,99\%$ ($p = 0,01$). Таким образом, в результате длительного применения у пациентов преимущественно с II–III стадиями ОА крупных суставов средства Остеокинг параметры гемостаза изменялись достаточно наглядно.

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. Наиболее часто для лечения ОА применяются НПВП, которым наряду с облегчением боли, улучшением подвижности суставов присущи побочные эффекты, в том числе коагулопатия, проявляющаяся в виде желудочно-кишечных кровотечений (замедление агрегации тромбоцитов и синтеза протромбина). В связи с этим особое значение приобретает терапия так называемыми препаратами хондропротективной направленности, обладающими «структурно-модифицирующим воздействием на хрящ», фибринолитическим, антикоагулянтным, противовоспалительным действием. Такой вид терапии позволяет уменьшить болевой синдром, вернуть пациенту подвижность, улучшить КЖ, уменьшить прогрессирование ОА, вследствие улучшения микроциркуляции и оксигенации поврежденным тканям. В нашем исследовании применение средства Остеокинг достоверно улучшило клиническую симптоматику ОА и положительно повлияло на КЖ пациентов. Поэтому при назначении терапии необходимо оценивать исходные показатели гемостаза и проводить лабораторный мониторинг данных показателей на фоне лечения.

Выводы

Таким образом, нарушения различных звеньев системы гемостаза у пациентов с синовитом могут протекать в качестве хронического компенсированного внутрисосудистого свертывания крови, микротромбоваскулита с нарушениями кинетики конечного этапа свертывания крови и умеренным снижением уровня физиологического антикоагулянта. Средство Остеокинг показало достаточно высокую терапевтическую эффективность у пациентов с ОА коленных суставов преимущественно II–III стадий в условиях амбулаторного лечения, достоверно улучшало гемостазиологические параметры:

АЧТВ, фибриноген, ХЗФ, а также КЖ. При применении средства Остеокинг клинический эффект оценивался через 6 месяцев терапии. ■

Литература

1. Фоломеева О. И., Эрдеc III. Ф., Насонова В. А. Ревматические заболевания у населения Российской Федерации в начале XXI века // Тер. арх. 2007; (12): 5–7.
2. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 г. www.rosminzdrav.ru.
3. Эрдеc III. 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.
4. 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.
5. Janssen I., Mark A. E. Separate and combined influence of body mass index and waist circumference on arthritis and knee osteoarthritis // Int. J. Obesity. 2006; (30): 1223–1228.
6. 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.
7. Bijlsma J. W., Borenbaum F., Lafeyber F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. 2011; 377 (9783): 2115–2126. DOI: 10.1016/S0140–6736 (11)60243–2.
8. 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.
9. Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T. et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonfarmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthr Care Res (Hoboken). 2012; (64): 465–474.
10. 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.
11. Цапина Т. Н., Эрдеc III. Ф., Слизкова К. Ш. Качество жизни больных остеоартрозом // Научно-практическая ревматология. 2004; (2): 20–22.
12. Коршунов В. Г., Пучьянин Д. М., Шахматова С. Г. Эндотелиальная дисфункция и система гемостаза при остеоартрозе тазобедренного сустава и его эндопротезировании // Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; (2): 47–54.
13. Findlay D. M. Vascular pathology and osteoarthritis // Rheumatology (Oxford). 2007; 46 (12): 1763–1768.
14. Bellamy N., Ruggeri Z. M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interaction // Thromb. Haemost. 2003; 1 (7): 1335–1342.
15. Zhao H. B., Hu M., Zheng H. Y., Liang H. S., Zhu X. S. Clinical study on effect of Osteoking in preventing postoperative deep venous thrombosis in patients with intertrochanteric fracture // Chin J Integr Med. 2005; 11 (4): 297–299.
16. Бунчук Н. В. Диагностические критерии остеоартроза коленных суставов // Consilium medicum. 2002; (8): 396–399.
17. 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., КНР,
Официальный дистрибьютор: в Российской Федерации,
Республике Казахстан ООО «Му Линь Сэнь»



Диагностика и лечение низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации

И. Л. Никитина¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. Л. Скороходок, кандидат медицинских наук

ФГБУ ФМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Статья посвящена обзору и обсуждению обновленных клинических рекомендаций, опубликованных в 2016 г. от имени Фармацевтического и Терапевтического Комитета и Этического Комитета Общества детских эндокринологов США. Рекомендации могут помочь в терапии детей с различными формами низкорослости.

Ключевые слова: дети, низкорослость, ростстимулирующая терапия, дефицит гормона роста.

Abstract. The article is dedicated to review and discussion of updated clinical guidelines published in 2016 on behalf of Pharmaceutical and Therapeutic Committee and Ethic Committee of the US Association of Child's endocrinologists. These guidelines may help in treatment of children with different types of stunting.

Keywords: children, stunting, growth-stimulating therapy, deficiency of growth hormone.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 6, 2017 г.

Рекомендация 8. Расчет дозы может производиться на кг массы или площадь поверхности тела (++) . Стартовая доза при дефиците ГР составляет 0,16–0,24 мг/кг/нед или 0,022–0,035 мг/кг/сут с последующей индивидуализацией (++) . В периоде пубертата не рекомендуется обязательное повышение дозы до 0,7 мг/кг/нед для каждого пациента (++) . Предлагается определение ИФР-1 для мониторинга приверженности к лечению, а также для определения профиля безопасности. Доза ГР должна быть снижена, если уровень ИФР-1 становится выше нормы для пола и возраста (+) . Лечение рГР не рекомендуется продолжать при темпах роста ниже 2–2,5 см/год, но решение должно приниматься в каждом случае индивидуально (++) .

Отдельные вопросы возникают в отношении продолжения терапии рГР повзрослевшим пациентам. Есть данные, что у взрослых с дебютом дефицита ГР в детстве могут возникать нарушения липидного метаболизма, минерализации костей, композиционного состава тела, которые нивелируются введением рГР. С другой стороны, известно, что у части пациентов с подтвержденным стимуляционными тестами дефицитом ГР ретестирование дает нормальный стимулированный пик секреции. Поэтому важно в так называемый переходный период, определяемый от момента позднего пубертата до завершения формирования мышечной и костной систем и достижения конечного роста, решить вопрос о показаниях к продолжению введения рГР в дозах, условно названных метаболическими, так как они являются существенно более низкими по сравнению с ростстимулирующими. В соответствии с настоящими рекомендациями, проведение ретестирования рекомендуется пациентам с ранее диагностированным дефицитом ГР в сочетании с дефицитом только одного тропного гормона, при изолированном идиопатическом дефиците ГР с или без гипоплазии гипо-

физа, эктопии нейрогипофиза и при дефиците ГР после облучения. Ретестирование следует проводить не ранее чем через 4 недели после отмены рГР, перед тестом определить ИФР-1, при снижении которого можно проводить стимуляционный ретест (при нормальном уровне ИФР-1 ретест не проводится) (+++). При стимулированном пике ГР < 5 мкг/л — предлагать лечение рГР, однако как оптимальная продолжительность, так и доза рГР окончательно неясны (++) . Пациентам с множественным (более 3) дефицитом гормонов гипофиза, типичной мутацией генов соматотропной оси или с классической «триадой» ВАР гипоталамо-гипофизарной области ретестирование проводить не рекомендуется, следует продолжить терапию рГР в более низкой дозе (+++). Исследования терапии у молодых взрослых показали, что средний возраст ретестирования приходился на 18–23 года, средняя продолжительность терапии составила 16 лет и через 2 года лечения рГР большинство пациентов повысили минеральную костную плотность, нормализовали уровень ИФР-1 и улучшили липидный профиль [18].

Следующий раздел рекомендаций посвящен тактике при ИН. Согласно определению, ИН может быть диагностирована при пропорциональной задержке линейного роста ($SDS < -2,25$) с прогнозом для конечного роста менее 160 см для мужчин и 150 см для женщин при условии исключения известных причин и генетических синдромов. В настоящих рекомендациях к данной группе отнесены все случаи низкорослости с $SDS < -2,25$ без дефицита ГР.

Рекомендация 9. В США рекомендуется решать вопрос о преимуществах и рисках терапии ГР индивидуально для каждого пациента с ИН. Не рекомендуется обязательное назначение рГР каждому ребенку с SDS роста < $-2,25$ (+++).

Рекомендация 10. В качестве стартовой дозы рекомендуется 0,24 мг/кг/нед с повышением некоторым пациентам до 0,47 мг/кг/нед (++) .

Рекомендация 11. Рекомендуется оценивать скорость роста и психологические эффекты на фоне терапии рГР через

¹ Контактная информация: nikitina0901@gmail.com

12 мес от старта терапии с решением вопроса о ее продолжении (++)).

Комментарии к рекомендациям. Осторожность рекомендаций в отношении ИН связана с фактически наблюдаемой высокой вариабельностью ростового ответа на терапию. Так, обзор результатов трех исследований с включением нескольких сотен детей с ИН и средней продолжительностью терапии ГР от 4,6 до 6,2 года, дозами от 0,033 до 0,67 мкг/кг/сут показал в среднем значительное возрастание SDS роста (на 1,3 против 0,4 в группе контроля), при этом среднее значение скорости роста составило 5 см. Однако обращала внимание высокая, исходно непрогнозируемая, вариабельность ростового ответа в данной группе, что потребовало индивидуального анализа и выработки тактики для каждого пациента по прошествии 12 мес от старта терапии [19–21]. Что касается дозы рГР при ИН, то исследования немногочисленны, но большинство не выявило значительных изменений ростового ответа при ее повышении, что позволило сделать заключение о том, что не все пациенты с ИН требуют более высокодозной терапии [21, 22].

Заключительная часть посвящена рекомендациям в отношении ПДИФР-1. Согласно определению, ПДИФР-1 следует заподозрить при параметрах роста и уровне ИФР-1 < -3 SDS при повышенном или нормальном значении ГР. Среди причин данного варианта низкорослости возможны мутации гена рецептора ГР, гена ИФР-1, наличие антител к ГР, дефекты пострецепторного сигналинга. После одобрения FDA в 2005 г. использования рекомбинантного ИФР-1 (рИФР-1) для лечения ПДИФР-1 вопросы, касающиеся безопасности, эффективности, протоколов терапии периферических форм низкорослости приобрели важное значение и исследовательский интерес.

Рекомендация 12. Рекомендуется применять рИФР-1 для лечения пациентов с тяжелым синдромом ПДИФР-1 (++++). Диагностика данного синдрома, учитывая отсутствие специфических тестов, должна включать 4 ступени: 1) наличие аукологических критериев в сочетании с низким уровнем ИФР-1; 2) исключение вторичного дефицита ИФР-1 (мальнутриция, болезни печени, гипотиреоз и др.); 3) наличие резко сниженного или неопределяемого уровня белка, связывающего ГР (ГР-СБ), предполагает нечувствительность к ГР или синдром Ларона, однако нормальный его уровень не исключает последнего; 4) молекулярно-генетическое обследование (мутации гена ИФР-1, STAT5 b), если доступно.

Рекомендация 13. Не рекомендуется применение рИФР-1 для лечения вторичной недостаточности ИФР-1 (при мальнутриции, дефиците ГР, гипотиреозе и других хронических болезнях).

Учитывая еще меньший, по сравнению с ГР, опыт применения рИФР-1, рекомендуется предупреждать пациентов о неизученных и непредсказуемых отдаленных последствиях лечения этим препаратом. В связи с этим выработана также дифференцированная тактика в отношении выбора стартового препарата при показаниях к терапии тяжелой низкорослости.

Рекомендация 14. Пациентам с подтвержденными дефектами периферического сигналинга (неопределяемый уровень ГР-СБ и/или подтвержденная мутация гена-рецептора ГР, мутации гена STAT5b, мутации гена ИФР-1, антитела к ГР) возможен сразу старт терапии рИФР-1. Остальным пациентам с неустановленными причинами дефицита ИФР-1 и исключением его вторичного дефицита рекомендуется стартовать с терапии рГР (++).

Основания для старта терапии рГР при неустановленной причине периферического варианта низкорослости связаны

с различием ответа на терапию, включающем разнонаправленные изменения уровня ИФР-1 через 10 дней терапии ГР: у части пациентов он повышается, в то время как у других остается неизменным. Данные наблюдения обосновали рекомендации мониторинга уровня ИФР-1 через 10 дней от начала введения рГР, при этом характер изменений ИФР-1 может рассматриваться как предиктор ответа на терапию. Так, повышение уровня ИФР-1 прогнозирует хорошую чувствительность к рГР и перспективы продолжения его введения. Есть исследования, показавшие значительное, на 10–12 см, возрастание темпов роста на фоне введения рГР у пациентов с ПДИФР-1, что наблюдается, например, при синдроме Коварски, при котором имеет место биологическая неактивность ГР. Гипотетически подобный ответ может объясняться также работой ГР по альтернативному, независимому от ИФР-1, пути. Напротив, отсутствие возрастания ИФР-1 в ответ на терапию рГР свидетельствует о низкой к нему чувствительности и показаниях к переводу на введение рИФР-1. Проблемой использования ИФР-1 является отсутствие общепринятых референсных значений для пола и возраста, что снижает его роль как предиктора фармакологической активности ГР. При низком ответе на введение рГР или при подтвержденных вариантах ПДИФР-1 показана терапия рИФР-1.

Рекомендация 15. Рекомендуемая доза рИФР-1 составляет 80–120 мкг/кг/сут. Немногочисленные исследования дозозависимого ответа не показали значимых различий (++).

В других странах (не США) рекомендуемые дозы ИФР-1 выше и составляют 150–180 мкг/кг/сут. В целом следует отметить немногочисленность и кратковременность сроков наблюдения исследований, имевших целью оценку эффективности и безопасности терапии рИФР-1. В некоторых из них отмечена более высокая скорость роста при разделении суточной дозы на два введения, однако ряд пациентов продолжают вводить суточную дозу рИФР-1 однократно. Есть отдельные рекомендации титрования дозы с 40 мг/кг/сут с повышением ее на 40 мкг/кг еженедельно до 120–150 мкг/кг/сут. В части исследований подросткам, имевшим старт пубертата, вводили аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГР-РГ) с целью темпорального торможения полового развития для сохранения более длительного ростового прогноза. Есть данные, что более высокие суточные дозы рИФР-1 способны ускорить костную дифференцировку и ограничить конечный рост. Поэтому, в отсутствие исчерпывающей доказательной базы, для терапии периферических вариантов низкорослости рекомендованы средние дозы заместительной терапии рИФР-1.

Рекомендация 16. Рекомендуется обучать пациентов риску гипогликемии на фоне введения рИФР-1 и приему углеводсодержащей пищи через 20 минут после инъекции препарата (++++).

Вопросы, связанные с безопасностью терапии рГР и рИФР-1, всегда представляли чрезвычайную важность. Тридцатилетний опыт заместительной терапии низкорослости позволяет все в большей степени анализировать не только ростовой эффект, но и уровень соматического, психического здоровья и даже смертность среди выросших пациентов. Однако данных об отдаленных последствиях терапии ГР недостаточно и сохраняется потребность в продолжении лонгитудинальных исследований. Что касается терапии пациентов с дефицитом ГР, то к возможным побочным эффектам, о которых следует предупреждать до начала и проводить мониторинг в процессе лечения, относятся внутричерепная гипертензия, прогрессия сколиоза, асептический некроз головки бедренной кости (++++). У пациентов, имеющих или подозрительных в отношении множественного

дефицита гормонов аденогипофиза, следует повторно, после старта терапии рГР, проводить оценку надпочечниковой и тиреоидной осей (++)). Что касается метаболических нарушений, то терапия рГР снижает чувствительность к инсулину, однако гипергликемия и диабет развиваются редко, могут быть предложены низкоуглеводной диетой.

Основные опасения в отношении ростстимулирующей гормональной терапии всегда были связаны с риском инцидентности неоплазий. Этому есть объективные основания, так как ГР и ИФР-1 имеют потенциальное митогенное и антиапоптотическое действие и рецепторы к ним были обнаружены в некоторых опухолях. Результаты ретроспективных наблюдательных исследований среди пациентов с разным генезом низкорослости противоречивы, и в некоторых из них были установлены ассоциации с повышенным уровнем ГР и ИФР-1 рака простаты, кишечника, щитовидной железы, а также повышенной смертности взрослых от рака кишечника и лимфомы Ходжкина [23, 24]. Однако в большинстве других исследований не было выявлено новых случаев лейкемии и неоплазии у детей, не имеющих риска рака, по сравнению с генеральной популяцией [25–28]. Вероятность лейкемии может быть повышена у детей с существующими, известными факторами риска (например, при ряде генетических синдромов — анемия Фанкони, синдромы Дауна, Нунан, нейрофиброматоз 1-го типа и др.) [29]. При этом достоверно не установлено роста рецидива опухолей, успешно пролеченных до старта терапии ГР [30].

Рекомендация 17. Терапия ГР не повышает риск новой неоплазии у детей, не имеющих исходно факторов риска; может иметь слабое влияние (или не иметь такового) на незначительное ускорение вторичной неоплазии у детей, пролеченных по поводу рака (++)). Введение рГР следует начинать не ранее чем через 12 мес после документированного завершения терапии опухоли.

Несколько иные данные были получены относительно событий, не связанных с неоплазией. Так, исследование SAGhE (Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe Study), в котором были оценены последствия для пациентов из нескольких стран Европы, получивших лечение рГР в 1985–1996 гг. с диагнозами дефицита ГР, идиопатической низкорослости и задержки внутриутробного роста, показало, что во французской подгруппе, составившей около 7 тыс. человек, была на 30% повышена общая смертность (причины — в основном кардиоваскулярные, инсульты) [25]. В других подгруппах (Нидерланды, Швеция, Бельгия) подобных событий установлено не было, смертность в группе пролеченных рГР не отличалась от таковой в популяции [26].

Рекомендация 18. Для пациентов с тяжелым дефицитом ГР очевидны преимущества терапии рГР, и они превышают потенциальные риски. При идиопатической низкорослости, не связанной с недостаточностью ГР, польза терапии рГР плохо прогнозируема и не столь выражена, а степень психологического дискомфорта не вполне ясна, равно как и качество жизни может быть различным и снижение его не всегда связано с низкорослостью. Поэтому при идиопатической низкорослости с очень низким ростовым прогнозом назначение рГР оправдано, тогда как при прогнозировании умеренной задержки роста от терапии рекомендуется воздержаться.

В заключение следует подчеркнуть, что основным вопросом, сохраняющимся в отношении применения ГР в терапии низкорослости, остается возможно более полная оценка ее результатов и влияния на разные аспекты здоровья и качества жизни. Большинство исследований базируются на краткосрочных данных, однако накапливающийся фактический материал поддерживает определенное беспокойство в отно-

шении профиля безопасности данного вида терапии в разных группах низкорослости. Так, наличие тяжелого дефицита ГР не вызывает сомнений в превышении пользы терапии над потенциальными рисками. Напротив, при других, не связанных с дефицитом ГР, формах низкорослости, в том числе идиопатической, даже потенциальный вред и риск становятся важными, когда не очевидны преимущества, особенно принимая во внимание, что дети с ИН соматически здоровы и останутся здоровыми без терапии.

Одобрение применения ГР для терапии разных форм низкорослости и определенная доступность препаратов рГР привели к тому, что на терапию этим препаратом стали претендовать дети, не имеющие критериев ИН, например, при синдроме Тернера, недостаточности SHOX. Для этой категории задержек роста нет доказательств, что небольшое увеличение роста значительно улучшит качество жизни или даст другие преимущества. Отсутствие доказанной пользы от терапии ГР здоровых детей с задержкой роста не дает оснований для толерантного отношения к даже низкой вероятности потенциального риска неблагоприятных событий. Еще более серьезное отношение должно быть сформировано в отношении категории детей и подростков, настроенных на использование рГР с косметической, анаболической и прочими целями. Рекомендуется исчерпывающе информировать их о потенциальном вреде такого вмешательства и прилагать усилия к прекращению применения рГР даже в тех случаях, когда пациенты готовы самостоятельно оплачивать терапию.

В финале рекомендаций были сформулированы основные выводы и перспективы развития в обсуждаемой области медицины.

1. В настоящее время сохраняется недостаточная информационная взаимосвязь между краткосрочными и отдаленными результатами терапии ГР, что в целом снижает доказательную базу существующих рекомендаций. Однако до получения исчерпывающих знаний отсроченных последствий данной терапии необходимо логически взвешенно подходить к оценке преимуществ, рисков, конечных результатов и финансовых затрат.
2. Необходимо совершенствование диагностики низкорослости, включающее стандартизацию лабораторной базы, модификацию существующих или развитие новых функциональных тестов для диагностики низкорослости, генетическое обследование, внедрение, наряду с МРТ, других технологий визуализации, поиск точных предикторов ростового ответа.
3. Актуальны исследования, направленные на понимание того, насколько низкорослость влияет на качество жизни.
4. Перспективны новые исследования, направленные на изучение отдаленного профиля безопасности ГР и ИФР-1, равно как и создание новых фармакологических препаратов, обладающих одновременно активностью рГР и рИФР-1.
5. При планировании терапии низкорослости клиницистам рекомендуется иметь в виду альтернативные методы (терапия половыми стероидами, аналоги ГН-РГ при позднем пубертате и др.).
6. Принятие решений в отношении показаний, режима дозирования, продолжительности и оценки ответа на терапию рГР возможно только специалистом — детским эндокринологом. При этом каждый специалист должен понимать, что задержка роста может не быть болезнью и не снижать качество жизни.

Завершая обзор обновленных клинических рекомендаций по лечению низкорослости, авторы в полной мере разделяют мнение европейских экспертов в данной области J. M. Wit, M. B. Ranke, охарактеризовавших документ как своевременное, хорошо структурированное руководство, способное при-

нести большую пользу клиническому сообществу педиатров и детских эндокринологов [31].

Рекомендации предлагают новый, более дифференцированный подход к диагностике дефицита ГР в типичных клинических ситуациях или у младенцев, когда ГР-стимуляционные пробы не требуются или противопоказаны, и, наоборот, в сомнительных случаях, когда особую важность приобретает тщательная стандартизированная методика функционального тестирования. Рекомендации могут помочь в решении вопроса об инициации и продолжении терапии рГР у детей с дефицитом ГР (однозначно положительном, до достижения адекватного конечного роста) и других формах низкорослости, в частности ИН, синдрома Тернера, — взвешенном, основанном на сопоставлении ожидаемой пользы и потенциальных рисков, а значит, базирующемся на оценке степени низкорослости и прогнозируемого роста, анамнестических данных и ответа на лечение, уровней ИФР-1 до и на фоне ростстимулирующей терапии. Длительный мониторинг состояния здоровья пациентов, получающих/получавших рГР, должен быть признан обязательным и введен в протоколы диспансерного наблюдения на протяжении всей их жизни. Особую ценность представляют сведения об опыте использования рИФР-1, так как эффективность и безопасность его применения при периферических формах низкорослости является наименее изученной. ■

Литература

1. Haymond M., Kappelgaard A.-M., Czernichow P., Beverly M. K. Biller, Koji Takano, Wieland Kiess. Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention // *Acta Paediatrica*. 2013. V. 102. P. 787–796.
2. Grote F. K., Oostdijk W., De Munick Keizer-Schrama S. M., van Dommelen P., van Buuren S., Dekker F. W. et al. The diagnostic work up of growth failure in secondary health care; an evaluation of consensus guidelines // *BMC Pediatr*. 2008. V. 8. P. 21.
3. Дедов И. И., Тюльбаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: ИндексПринт, 1998.
4. Wit J. M., Ranke M. B., Kelnar C. J. H. ESPE classification of paediatric endocrine diagnoses // *Horm Res*. 2007. V. 68 (Suppl.). P. 1–120.
5. Ranke M. B., Lindberg A., Mullis P. E., Geffner M. E., Tanaka T., Cutfield W. S. et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses // *Horm Res*. 2013. V. 79 (2). P. 51–67.
6. Bang P., Ahmed S. F., Argente J., Bäckeljauw Ph., Bettendorf M., Bona G. et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature // *Clin Endocrinol*. 2012. V. 77. P. 1–13.
7. Петеркова В. А., Хагаева Е. В. Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8 (2). С. 86–93.
8. Wit J. M., Ranke M. B., Albertsson-Wikland K., Carrascosa A., Rosenfeld R. G., van Buuren S. et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models // *Horm Res*. 2013. V. 79 (5). P. 257–270.
9. Bakker B., Frane J., Anhalt H. et al. Height velocity targets from the National Cooperative Growth Study for first-year growth hormone responses in short children // *J Clin Endocrinol & Metab*. 2008. V. 93. P. 352–357.
10. Ranke M. B., Lindberg A. KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables // *J Clin Endocrinol & Metab*. 2008. V. 95. P. 1229–1237.
11. Grimberg A., DiVall S. A., Polychronakos C., Allen D. B., Cohen L. E., Quintos J. B., Rossi W. C., Feudtner Ch. Guideline for growth hormone and insulin-like growth factor-1 treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature and primary insulin-like growth factor-1 deficiency // *Horm Res*. 2016. V. 86. P. 361–397.
12. Clemmons D. R. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays // *Clin Chem*. 2011. V. 57. P. 555–559.
13. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по лечению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.
14. Loche S., Bizzarri C., Maghnie M. et al. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency // *J Pediatr*. 2002. V. 140. P. 445–449.
15. Kristrom B., Aronson A. S., Dahlgren J. et al. Growth hormone dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with growth hormone deficiency or idiopathic short stature // *J Clin Endocrinol & Metab*. 2008. V. 94. P. 483–490.
16. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents / Editors M. B. Ranke, P.-E. Mullis, 4-th, rev. and extended. 2011: Karger. 535 p.
17. Tanaka T., Tachibana K., Shimatsu A., Katsumata N., Tsushima T., Hizuka N., Fujieda K., Yokoya S., Irie M. A nationwide attempt to standardize growth hormone assays // *Horm Res*. 2005. V. 64 (2). P. 6–11.
18. Mauras N., Pescovitz O. H., Allada V., Messig M., Wajnrajch M. P., Lippe B. Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. V. 90. P. 3946–3955.
19. McCaughey E. S., Mulligan J., Voss L. D., Betts P. R. Randomised trial of growth hormone in short normal girls // *Lancet*. 1998. V. 351. P. 940–944.
20. Leschek E. W., Rose S. R., Yanovski J. A., Troendle J. F., Quigley C. A., Chipman J. J. et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004. V. 89. P. 3140–3148.
21. Albertsson-Wikland K., Aronson A. S., Gustafsson J., Hagenas L., Ivarsson S. A., Jonsson B. et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008. V. 93. P. 4342–4350.
22. Wit J. M., Rekers-Mombarg L., Cutler G. B., Crowe B., Beck T. J., Roberts K. et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect // *J Pediatr*. 2005. V. 146. P. 45–53.
23. Cohen P., Clemmons D. R., Rosenfeld R. G. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? // *Growth Horm IGF Res*. 2000. V. 10. P. 297–305.
24. Swerdlow A. J., Higgins C. D., Adlard P., Preece M. A. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959–1985: a cohort study // *Lancet*. 2002. V. 360. P. 273–277.
25. Carel J. C., Ecosse E., Landier F., Meguelli-Hakkas D., Kugelidou F., Rey G., Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. V. 97. P. 416–425.
26. Savendahl L., Maes M., Albertsson-Wikland K., Borgstrom B., Carel J. C., Henrard S. et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. V. 97. P. E213–E217.
27. Wilton P., Mattsson A. F., Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database) // *J Pediatr*. 2010. V. 157. P. 265–270.
28. Albertsson-Wikland K., Martensson A., Savendahl L., Niklasson A., Bang P., Dahlgren J. et al. Mortality is not increased in recombinant human growth hormone-treated patients when adjusting for birth characteristics // *J Clin Endocrinol Metab*. 2016. V. 101. P. 2149–2159.
29. Nishi Y., Tanaka T., Takano K., Fujieda K., Igarashi Y., Hanew K. et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan // *J Clin Endocrinol Metab*. 1999. V. 84. P. 1961–1965.
30. Sklar C. A., Mertens A. C., Mitby P., Occhiogrosso G., Qin J., Heller G. et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. V. 87. P. 3136–3141.
31. Ranke M. B., Wit J. M. Reflections on the US Guideline on growth hormone and insulin-like growth factor-1 treatment in children and adolescents // *Horm Res*. 2016. V. 86. P. 398–402.

Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Симаков

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье представлены современные данные о физиологии энергетического обмена и роли в нем кетоновых тел. Рассмотрены основные причины избыточного образования кетонов, методы диагностики, подходы к лечению.

Ключевые слова: энергетический обмен, кетогенез, сахарный диабет, гипогликемия, голодание, гормоны, дети, подростки.

Abstract. The article presents modern data on the physiology of energy metabolism and the role of ketone bodies in it. The main causes of excessive ketone formation, diagnostic methods, approaches to treatment are considered.

Keywords: energy metabolism, ketogenesis, diabetes mellitus, hypoglycemia, hunger therapy, hormones, children, adolescents.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 6, 2017 г.

Голодание

Голодание — это состояние организма, связанное с частичным или полным нарушением поступления пищи. В состоянии голодания резко снижаются источники энергии организма для важнейших структур организма. В условиях дефицита питательных веществ в организме образование энергии происходит за счет интенсификации глюконеогенеза и синтеза кетоновых тел. Содержание глюкозы в крови уменьшается до нижних пределов нормы (3,5 ммоль/л) и на этом уровне поддерживается и в последующие периоды голодания. В печени при голодании глюкоза не в состоянии обеспечить должного количества оксалоацетата, поскольку ее просто нет в клетке. Поэтому при голодании жирные кислоты не «сгорают» в ЦТК, а превращаются в кетоновые тела.

Снижение запасов гликогена в печени сопровождается усиленным поступлением в нее свободных жирных кислот из адипоцитов. Концентрация жирных кислот в крови увеличивается в 3–4 раза по сравнению с постабсорбтивным состоянием. Уровень кетоновых тел в крови через неделю голодания

повышается в 10–15 раз. В то же время дефицит углеводов тормозит окисление кетоновых тел, замедляя ресинтез их в высшие жирные кислоты [13].

Энергетические потребности мышц и большинства других органов удовлетворяются за счет жирных кислот и кетоновых тел. При низком уровне инсулина глюкоза в мышечные клетки не проникает, потребителями глюкозы являются инсулинонезависимые клетки и прежде всего клетки мозга, но и в этой ткани биоэнергетика частично обеспечивается кетоновыми телами. При такой концентрации ацетоуксусная кислота активно декарбоксилируется с образованием ацетона, который выводится с выдыхаемым воздухом и через кожу. Уже на 3–4 день изо рта и от кожи голодающего исходит запах ацетона.

Организм включает альтернативные способы выработки энергии — это глюконеогенез и синтез кетокилот, которые потребляются центральной нервной системой. При голодании повышается выброс глюкагона, который активирует липолиз в адипоцитах и окисление в печени. Количество оксалоацетата в митохондриях уменьшается, так как он, восстановившись до малата, выходит в цитозоль клетки, где опять превращается в оксалоацетат и используется в глюконеогенезе.

Глюконеогенез продолжается за счет распада тканевых белков. Аминокислоты образуются в результате распада мышечных белков и включаются в глюконеогенез при длительном голодании. Пируват образуется в печени из лактата и аланина. Аланин и глутамин являются наиболее важными глюкогенными аминокислотами при голодании. Пируват и метаболиты ЦТК способны образовывать оксалоацетат и включаться в глюконеогенез.

При голодании подавляется использование ацетил-КоА в ЦТК, и он используется исключительно для синтеза оксиметилглутарил-КоА, что приводит к увеличению образования кетоновых тел. В этих условиях кетоновые тела являются альтернативным (глюкозе) энергетическим материалом для мозга и других тканей. 75% потребности мозга в энергии удовлетворяется за счет ацетил-КоА [4].

Если голодание продолжается дни, недели — включаются другие гомеостатические механизмы, которые обеспечивают сохранение белковой структуры организма, замедляя глюконеогенез и переключая мозг на утилизацию кетоновых молекул. Сигналом для использования кетонов служит повышение их концентрации в артериальной крови. При длительном голодании

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

наблюдаются крайне низкие концентрации инсулина в крови. В этом случае интенсивный кетогенез представляет собой компенсаторно приспособительную реакцию.

Интенсивность обмена веществ в целом снижена: через неделю голодания потребление кислорода уменьшается примерно на 40%, происходят торможение окислительных процессов в митохондриях и угнетение окислительного фосфорилирования с образованием АТФ, т. е. развивается гипонергетическое состояние.

Накапливаясь в крови, кетоновые тела подавляют секрецию и активность глюкокортикоидов, тем самым препятствуя разрушению структурных белков организма и угнетая секрецию глюкагона [2]. Если в это время голодающему вводить аланин или другие гликогенные аминокислоты, уровень глюкозы в крови повышается, а концентрация кетоновых тел снижается.

При голодании кетоз опасности не представляет, так как не достигает степени кетоацидоза. Последний развивается при сопутствующих факторах — дегидратации, алкогольной интоксикации и других состояниях.

Алкогольная интоксикация

Гиперпродукция кетокилот и кетоацидоз после чрезмерного употребления спиртного частое наблюдаемое состояние. Катаболизм этилового спирта осуществляется главным образом в митохондриях печени. Здесь окисляется от 75% до 98% введенного в организм этанола. Окисление алкоголя — сложный биохимический процесс. Основную роль в метаболизме этанола играет никотинамидадениндинуклеотид (NAD). Этот фермент превращает этанол в токсический метаболит — ацетальдегид и восстановленный NADH, а последний соответствует синтезу ацетоацетата и β -оксидирута.

Алкогольдегидрогеназа катализирует обратимую реакцию, направление которой зависит от концентрации ацетальдегида и соотношения NADH/NAD⁺ в клетке. Повышение концентрации ацетальдегида в клетке вызывает индукцию фермента альдегидоксидазы. В ходе реакции образуются уксусная кислота.

Полученная в ходе реакции уксусная кислота активируется под действием фермента ацетил-КоА-синтетазы. Реакция протекает с использованием кофермента А и молекулы АТФ. Образовавшийся ацетил-КоА, в зависимости от соотношения АТФ/АДФ и кон-

центрации оксалоацетата в митохондриях гепатоцитов, может «сгорать» в ЦТК или использоваться на синтез жирных кислот или кетоновых тел.

На начальных стадиях алкоголизма ацетил-КоА в ЦТК — основной источник энергии для клетки. Избыток ацетил-КоА в составе цитрата выходит из митохондрий, и в цитоплазме начинается синтез жирных кислот.

В период острой алкогольной интоксикации, несмотря на наличие большого количества ацетил-КоА, недостаток оксалоацетата снижает скорость образования цитрата. В этих условиях избыток ацетил-КоА идет на синтез кетоновых тел. Увеличение концентрации NADH по сравнению с NAD⁺ замедляет реакцию окисления лактата, увеличивается соотношение лактат/пируват. В крови возрастает концентрация лактата, это приводит к гиперлактацидемии и лактоацидозу. Повышение в крови содержания лактата, ацетоуксусной кислоты и β -гидроксидибутирата служит причиной метаболического ацидоза при алкогольной интоксикации [14].

Способствует усиленному кетогенезу при алкогольной интоксикации гипогликемические состояния, связанные с рвотой и голоданием. Известно также, что у таких пациентов уровень инсулина в крови снижен, тогда как содержание кортизола, гормона роста, глюкагона и адреналина повышено. Этанол тормозит глюконеогенез. Дегидратация в этих случаях способствует кетогенезу.

Кетоз при нарушении гормональной регуляции

На уровень глюкозы в крови влияет широкий спектр гормонов, при этом только инсулин вызывает гипогликемический эффект. Контринсулярным действием с повышением уровня глюкозы крови обладают все гормоны: глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, адренокортикотропный (АКТГ), соматотропный (СТГ), тиреотропный (ТТГ), тиреоидные.

Эффекты инсулина и контринсулярных гормонов в норме регулируют стабильный уровень глюкозы в крови. При низкой концентрации инсулина усиливаются гипергликемические эффекты других гормонов, таких как глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды и гормон роста. Это происходит даже в том случае, если концентрация этих гормонов в крови не увеличивается.

Патогенез кетоза при избытке тироксина, глюкокортикоидов, соматотропина или/и других гормонов, в сущности,

аналогичен уже рассмотренным механизмам гиперпродукции кетокилот вследствие избытка контринсулярных гормонов [6]. Известно, что в период усиленного роста, а также при гипертиреозе наступает значительное похудание.

Стресс

При стрессе активируется симпатическая нервная система и выброс контринсулярных гормонов, происходит истощение углеводных резервов организма, нарушается способность печени синтезировать и откладывать гликоген. Происходит избыточное поступление в печень неэтерифицированных жирных кислот. В результате повышенной продукции глюкокортикоидов идет распад белков и усиленное образование кетоновых тел из кетогенных аминокислот.

Гиперкортицизм

Ацетонемический синдром может быть первым клиническим проявлением гиперкортицизма, когда характерные признаки заболевания еще не сформировались.

Глюкокортикоиды способствуют усилению мобилизации нейтральных жиров из жировой ткани и тормозят липогенез. Но это действие в организме может перекрываться другими эффектами данных гормонов: способностью вызывать гипергликемию и стимулировать секрецию инсулина, накопление гликогена в печени, что приводит к торможению мобилизации жира и его отложению в жировой ткани; способностью в больших дозах задерживать жиромобилизующее и стимулирующее окисление жиров соматотропином.

Этим можно объяснить накопление жира в жировых депо при гиперкортицизме (болезни и синдроме Иценко—Кушинга). Кроме того, при этом состоянии увеличено образование дигидрокортизона, который стимулирует пентозный цикл и превращение углеводов в жиры. Кортикотропин, стимулируя секрецию глюкокортикоидов, может влиять на жировой обмен в том же направлении, но, помимо этого, обладает еще и экстраадреналовым жиромобилизующим действием [6].

Тиреотоксикоз

Избыток тиреоидных гормонов в крови может быть следствием заболеваний, проявляющихся гиперфункцией щитовидной железы. Тяжелым осложнением основного заболевания, сопровождающегося гиперфункцией щитовидной железы, является тиреотоксический криз, который представляет собой резкое обострение всех симпто-

мов тиреотоксикоза. Чрезмерное поступление в кровь тироидных гормонов вызывает тяжелое токсическое поражение сердечно-сосудистой системы, печени, нервной системы и надпочечников. В клинической картине характерны резкое возбуждение (вплоть до психоза с бредом и галлюцинациями), которое затем сменяется адинамией, сонливостью, мышечной слабостью, апатией. Усиливаются диспепсические расстройства: жажда, тошнота, рвота, жидкий стул. Возможно увеличение печени. На этом фоне резко усиливаются процессы кетогенеза, что может спровоцировать симптомы ацетонемии.

Тироксин обладает жиромобилизующим эффектом. При гипертиреозе усилен обмен углеводов. Увеличена утилизация глюкозы тканями. Активируется фосфоорилаза печени и мышц, следствием чего является усиление гликогенолиза и обеднение этих тканей гликогеном. Увеличивается активность гексокиназы и всасывание глюкозы в кишечнике, что может сопровождаться алиментарной гипергликемией. Активируется инсулиназа печени, что вместе с гипергликемией вызывает напряженное функционирование инсулярного аппарата и в случае его функциональной неполноценности может привести к развитию сахарного диабета. Усиление пентозного пути обмена углеводов способствует образованию НАДФ-Н₂. В надпочечниках это вызывает повышение стероидогенеза и большее образование кортикостероидов [4].

Дефицит гормонов

Гипогликемия всегда встречается при пангипопитуитаризме — заболевании, характеризующемся снижением и выпадением функции передней доли гипофиза (секреции адренокортикотропина, пролактина, соматотропина, фоллитропина, лютропина, тиреотропина). В результате резко снижается функция периферических эндокринных желез. Однако гипогликемия встречается и при первичном поражении эндокринных органов (врожденная дисфункция коры надпочечников, болезнь Аддисона, гипотиреоз, гипофункция мозгового слоя надпочечников, дефиците глюкагона). При дефиците контринсулярных гормонов снижается скорость глюконеогенеза в печени (влияние на синтез ключевых ферментов), повышается утилизация глюкозы на периферии, снижается образование аминокислот в мышцах — субстрата для глюконеогенеза.

Дефицит глюкокортикоидов

Первичная надпочечниковая недостаточность является следствием уменьшения

секреции гормонов коры надпочечников. Под этим термином подразумевают различные по этиологии и патогенезу варианты гипокортицизма. Симптомы надпочечниковой недостаточности развиваются только после разрушения 90% объема ткани надпочечников.

Причины гипогликемии при надпочечниковой недостаточности схожи с причинами гипогликемии при гипопитуитаризме. Отличием является уровень возникновения блока — при гипопитуитаризме снижается секреция кортизола из-за дефицита АКТГ, а при надпочечниковой недостаточности из-за разрушения ткани самих надпочечников.

Гипогликемические состояния у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут возникать как натощак, так и через 2–3 часа после приема пищи, богатой углеводами. Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, потливостью. Гипогликемия развивается в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза, запасов гликогена в печени.

Дефицит катехоламинов

Данное состояние может возникать при надпочечниковой недостаточности с поражением мозгового слоя надпочечников. Катехоламины, попадая в кровь, регулируют высвобождение и метаболизм инсулина, снижая его, а также увеличивают высвобождение глюкагона. При снижении секреции катехоламинов наблюдаются гипогликемические состояния, вызванные избыточной продукцией инсулина и пониженной активностью гликогенолиза.

Дефицит глюкагона

Глюкагон — гормон, являющийся физиологическим антагонистом инсулина. Он участвует в регуляции углеводного обмена, влияет на жировой обмен, активируя ферменты, расщепляющие жиры. Основное количество глюкагона синтезируется альфа-клетками островков поджелудочной железы. Однако установлено, что специальные клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и слизистой оболочки желудка также синтезируют глюкагон. При поступлении в кровоток глюкагон вызывает повышение в крови концентрации глюкозы, вплоть до развития гипергликемии. В норме глюкагон предотвращает чрезмерное снижение концентрации глюкозы. Благодаря существованию глюкагона, препятствующего гипогликемическому действию инсулина, достигается тонкая регуляция обмена глюкозы в организме.

При дефиците вышеперечисленных гормонов содержание инсулина снижено, а экскреция кетоновых тел с мочой повышена [4].

Роль печени в нарушении энергетического обмена

Печень участвует в поддержании нормального уровня глюкозы в сыворотке крови путем гликогеногенеза, гликогенолиза и глюконеогенеза. В основе нарушений обмена углеводов при болезнях печени лежат повреждения митохондрий, которые ведут к снижению окислительного фосфорилирования. Вторично страдают функции печени. При тяжелом остром гепатите, как правило, отмечается гипогликемия, а при циррозах печени это наступает в конечной стадии — при печеночной недостаточности [15]. Гипогликемия объясняется снижением способности печени (из-за обширного поражения ее паренхимы) синтезировать гликоген и уменьшением выработки инсулиназы (фермента, разрушающего инсулин).

Дефицит углеводов приводит также к усилению анаэробного гликолиза, вследствие чего в клетках накапливаются кислые метаболиты, вызывающие снижение рН. При циррозе печени может повышаться и уровень лактата в сыворотке крови в связи со сниженной способностью печени утилизировать его для глюконеогенеза.

При заболеваниях печени увеличивается роль жиров в качестве источника энергии. В печени происходят синтез жирных кислот и их расщепление до ацетил-КоА, а также образование кетоновых тел, насыщение ненасыщенных жирных кислот и их включение в ресинтез нейтральных жиров и фосфолипидов. Катаболизм жирных кислот осуществляется путем β-окисления, основной реакцией которого является активирование жирной кислоты с участием кофермента ацетил-КоА и АТФ. Освобождающийся ацетил-КоА подвергается полному окислению в митохондриях, в результате чего клетки обеспечивают энергией.

При ряде заболеваний печени снижается и синтез липопротеидов, что ведет к накоплению триацилглицеридов с последующей инфильтрацией и жировой дистрофией печени. Причинами возникновения этого состояния, в частности, является недостаток в пище липотропных веществ (холина — составной части лецитина, метионина). Увеличивается образование кетоновых тел [4].

Итак, клиническая картина вторичного ацетонемического синдрома включает в себя непосредственно явления кетоза, признаки основного заболевания, на фоне которого развился кетоз, а также проявления того состояния, которое запустило патологический процесс (стресс, чрезмерная физическая нагрузка, инфекция и т. д.).

Ацетонемическая циклическая рвота

В практике приходится сталкиваться с идиопатической ацетонемической рвотой, которая протекает с кетоацидозом (ацетонемическая рвота, недиабетический кетоацидоз). В англоязычной литературе она входит в синдром идиопатической циклической рвоты [16, 17].

Патогенез ацетонемической рвоты полностью не выяснен. Предполагается, что у детей после перенесенных инфекционных заболеваний, травм черепа, органических заболеваний центральной нервной системы в течение длительного времени в гипоталамодиаэнцефальной области остается доминантный очаг застойного возбуждения, индуцирующий нарушения жирового обмена (усиление кетогене-

за, нарушение нормального использования кетоновых тел в связи с истощением углеводных запасов в организме). В патогенезе ацетонемической рвоты могут иметь значение аномалии конституции, относительная несостоятельность энзимных систем печени, нарушения эндокринной регуляции метаболизма.

Перспективными являются представления о синдроме циклической рвоты как о митохондриальной патологии [18, 19]. Поскольку митохондрии являются, образно выражаясь, энергетическими станциями клетки, при данном заболевании нарушается энергетический обмен. В условиях стресса и гипоксии энергетический обмен нарушается с преобладанием более быстрого анаэробного гликолиза, но при этом образуется только 2 молекулы АТФ, тогда как при аэробном — 38 [5]. Возникает дефицит энергии.

Такие нарушения тесно связаны с нарушениями пуринового обмена, поскольку энергия в организме хранится в виде нуклеотидов, среди которых аденин и гуанин являются пуриновыми, и они метаболизируются до мочевой кислоты, а тимин, цитозин и урацил

являются пиримидиновыми и метаболизируются с образованием кетоновых тел, аммиака и β -изомасляной кислоты. Данные представления патогенетически сближают синдром циклической рвоты и синдром ацетонемической рвоты, а также объясняют необходимость и возможные пути метаболической коррекции.

Другие считают, что причиной резкого повышения кетоновых тел может быть недостаточное потребление детьми углеводов при избытке жиров и кетогенных аминокислот.

Кризисы могут возникать внезапно с промежутками в несколько недель или месяцев. Провоцирующими факторами могут быть: нарушение диеты (жареные и печеные продукты), лихорадка, отказ от еды, физические и психические перегрузки.

Предвестниками синдрома циклической рвоты является анорексия, вялость или повышение возбудимости, тошнота, головные боли, абдоминальные боли, запах ацетона изо рта.

Затем появляется многократная или неукротимая рвота, которая может продолжаться от одного до пяти дней. Схваткообразные боли в животе уси-

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! 24-26 октября 2017 года состоится **XVI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС** «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» Москва, отель «Космос»

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVI Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82

E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2017.pedklin.ru



Реклама 16+

ливаются. Во время криза больной становится сонливым. В результате рвоты могут развиваться гемодинамические нарушения: тахикардия, мягкий пульс, приглушенность сердечных тонов, гипотония.

Печень умеренно увеличена. В некоторых случаях повышается температура. В выдыхаемом воздухе и рвотных массах ощущается запах прелых яблок. В моче высокая концентрация кетоновых тел. Приступы могут ликвидироваться спонтанно, без лечения.

Избыток кетоновых тел оказывает наркотическое действие на центральную нервную систему, что клинически проявляется вялостью, заторможенностью.

В биохимическом анализе крови обнаруживается нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия), тенденцию к гипогликемии, гиперкетонемии. В общем анализе крови: умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, ускоренная СОЭ.

В моче и выдыхаемом воздухе обнаруживается ацетон, в крови — повышенная концентрация кетоновых тел. На электроэнцефалограмме выявляются различные отклонения, не исчезающие полностью после прекращения приступа.

Этот синдром чаще встречается в дошкольном возрасте и сопровождается приступами многократной рвоты и кетонемии. У таких больных нередко выявляют повышенную возбудимость, мочекистную нефропатию, сахарный диабет, ожирение.

Кетоз при длительной рвоте, недоедании или голодании представляет классический компенсаторный процесс, призванный восполнить энергетический дефицит, точнее, недостаток углеводов, за счет альтернативных энергосубстратов кетокислот.

Диагноз синдрома ацетонемической рвоты можно подтвердить только после исключения других заболеваний, сопровождающихся рвотой: аппендицита и перитонита, энцефалита, менингитов, начала отека головного мозга, отравления, токсикоза и инфекционных заболеваний и др. Но в первую очередь диабетического кетоацидоза.

Ацетонемические кризы у большинства детей прекращаются после 10–12 лет, но сохраняется большая вероятность развития таких патологических состояний, как подагрические кризы, вегетососудистые дистонии по гипертоническому типу, артериальная гипертензия.

Транзиторный кетоз у детей и подростков может выявляться при лихорадке, стрессах, инфекционных заболеваниях, голодании (во время болезни), употреблении богатой жирами пищи, напряженной физической активности. В этих случаях содержания кетоновых тел в моче не более 2+.

Лечение

Лечение и профилактика гиперкетонемии зависят от причины ее возникновения, но во всех случаях направлены на улучшение функции печени и нормализацию энергетического обмена. Это достигается ограничением содержания жира в пищевом рационе, назначением липотропных средств (метионина и др.), витаминов группы В, при необходимости — инсулина, кокарбоксилазы.

В период приступа синдрома циклической ацетонемической рвоты выраженная дегидратация, гиповолемия, метаболический ацидоз и электролитные нарушения — это основные факторы, которые определяют тяжесть состояния. Необходимо в первую очередь ликвидировать ацидоз: назначить промывание желудка и кишечника 1–2% раствором бикарбоната натрия. Антикетогенными свойствами обладает 5–10% раствор глюкозы, с добавлением необходимого количества инсулина, а также раствор Рингера [20].

Если питье не провоцирует рвоту, рекомендуется подслащенный чай, Регидрон, Оралит — частыми и небольшими объемами. После улучшения состояния и появления возможности приема жидкости назначается кормление ребенка. Диета должна содержать легкоусвояемые углеводы и ограниченное количество жиров (манная, овсяная, гречневая каши; картофельное пюре, печеные яблоки, сухари, сухое печенье).

Итак, выяснение механизмов развития кетонемического синдрома, выделение наиболее вероятных причин формирования кетоза дают возможность установить генез заболевания, а тем самым нормализовать состояние больного и предупреждать рецидивы кетонемии. ■

Литература

1. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. Учебник. 3-е изд. М.: Медицина, 2004. 704 с.
2. Stryer, Lubert. Biochemistry (Fourth ed.). New York: W. H. Freeman and Company, 1995. P. 510–515, 581–613, 775–778.

3. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. Пер. с англ. М.: Мир, 1993. Т. 1. 381 с.
4. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. СПб: Элби-СПб, 2000. 687 с.
5. Эндокринология и метаболизм. В 2 т. / Под ред. Фелинга Ф. и соавт. Пер. с англ. Кандорова В. И., Старковой Н. Т. М.: Медицина, 1985. Т. 2. 416 с.
6. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Лечение диабетической комы у детей. Методические рекомендации. М., 2006. 14 с.
8. Brown L. M., Corrado M. M., van der Ende R. M. et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children // J Inher Metab Dis. 2015, May; 38 (3): 489–493.
9. Чибирас П. П. Гипогликемическая кетонемия как причина нейротоксикоза у детей // Вопросы охраны материнства и детства. 1982. № 2. С. 30–33.
10. Генес С. Г. Гипогликемии. Гипогликемический симптомокомплекс. М.: Медицина, 1970. 236 с.
11. Кроненберг Г. М. и соавт. Ожирение и нарушение липидного обмена. Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 264 с.
12. Лукьяничков В. С. Кетоз и кетоацидоз. Патохимический и клинический аспект // РМЖ, 2004, т. 12, № 23, с. 1301.
13. Масловская А. А. Механизм развития кетоза при сахарном диабете и голодании // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012, № 3 (39), 8–10.
14. Неотложная медицинская помощь. Пер. с англ. / Под ред. Дж. Э. Тинтинalli, Р. Л. Кроума, Э. Руиза. М.: Медицина, 2001. 1000 с.
15. Рябчук Ф. Н., Пирогова З. И. Коэнзимное ацетилирование и уровень свободных жирных кислот крови у детей с ацетонемией и билиарной недостаточностью // Лечащий Врач. 2012, № 8, с. 42–46.
16. Li BUK: Cyclic vomiting: new understanding of an old disorder // Contemporary Ped. 1996, 13 (7): 48–62.
17. Krakowczyk H., Machura E., Rusek-Zychma M., Chrobak E., Ziara K. Assessment of the natural history and clinical presentation of acetonemic vomiting. 2014, 71 (6): 323–327.
18. Boles R. et al. Cyclic vomiting syndrome and mitochondrial DNA mutations // Lancet. 1997, 350: 1299–1300.
19. Salpietro C. D., Briuglia S., Merlino M. V. et al. A mitochondrial DNA mutation (A3243 G mtDNA) in a family with cyclic vomiting // Am. J. Pediatr. 2003. 162. 727–728.
20. Марушко Ю. В., Шев Г. Г., Полковниченко Л. Н., Мошкина Т. В. Терапевтические подходы при ацетонемическом синдроме у детей // Здоровье ребенка. 2012, № 1, с. 61–65.

Анализ лекарственной терапии ОРВИ и гриппа и удовлетворенность ею пациентами: результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE

Е. В. Силина*, ¹, доктор медицинских наук, профессор
 С. Б. Шевченко*, доктор медицинских наук, профессор
 Л. Г. Гроппа**, доктор медицинских наук, профессор
 Г. А. Еганян***, доктор медицинских наук, профессор
 Б. М. Корсантия****, доктор медицинских наук, профессор

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

** ГУМФ им. Николае Тестемициану, Кишинев, Республика Молдова

*** ЕГМУ им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения

**** Институт медицинской биотехнологии им. Вл. Бахуташвили Тбилисского ГМУ, Тбилиси, Грузия

Резюме. Оценена проводимая при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и гриппе лекарственная терапия, включая анализ удовлетворенности пациентов лечением. В когортное международное многоцентровое исследование «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (FLU-EE)» включено 18 946 взрослых пациентов с ОРВИ и гриппом, проходивших лечение в 262 центрах России, Армении, Молдовы и Грузии.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, грипп, лечение ОРВИ, противовирусная терапия, опросник TSQM-9.

Abstract. The therapy in influenza and acute respiratory viral infection (ARVI) was assessed including analysis of the patients' satisfaction with the treatment. In the cohort international multicenter observational study (FLU-EE) were analyzed data of 18,946 adult patients with diagnosis of ARVI or influenza from 262 outpatient sites in Russia, Armenia, Moldova and Georgia.

Keywords: acute respiratory viral infection, influenza, ARVI therapy, antiviral therapy, questionnaire TSQM-9.

Более полувека прошло с момента получения доказательств вирусной природы преобладающего большинства респираторных заболеваний у детей и взрослых [1], созданы классификации вирусов, определены их вирулентности, РНК-зависимый цикл репликации и многое другое, однако, несмотря на успехи фундаментальных открытий, единственным средством фармакологической профилактики вирусов гриппа сегодня является вакцинация, эффективность которой невелика ввиду особенностей вирулентности вирусов [2]. Аналогичные трудности и со специфическим лечением. Поэтому по-прежнему проблема острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа является медико-социальной, сопряженной с колоссальными экономическими поте-

рями. Так, по данным метаанализа в период эпидемиологической вспышки гриппа в мире умерло более 100 тыс. детей младше 5 лет от осложнений ОРВИ [3]. У взрослых ОРВИ протекают, как правило, в легкой или умеренной степени тяжести, однако хронические соматические заболевания, не только дыхательной, но и сердечно-сосудистой системы, осложненные застоем в легких, сахарный диабет и другие заболевания или состояния сопровождающиеся иммунодепрессией, часто приводят к бактериальным осложнениям, развитию вторичной пневмонии и, даже, нелегочной патологии, что становится причиной смерти при ОРВИ [4, 5]. По данным статистики, в США от ОРВИ и гриппа ежегодно умирают 11–17 тыс. взрослых [5, 6]. В группу риска входят пожилые пациенты старше 65 лет [7, 8] ввиду роста восприимчивости к ОРВИ, развивающейся на фоне снижения активности иммунной системы в результате старения [9]. Большое значение, особенно в пожилом

и старческом возрасте, придается интерфероновой активности [10], стимуляция которой является эффективным методом борьбы с различными ОРВИ [11, 12].

Одним из универсальных противовирусных препаратов является индуктор интерферона Кагоцел, показавший свою эффективность в серии работ, в том числе в большом когортном исследовании с участием 18 946 человек [13, 14]. Настоящая работа является частью данного исследования, ее целью является комплексная оценка проводимой лекарственной терапии, а также анализ результатов удовлетворенности и качества лечения, выполненный пациентами на 3-м визите.

Материалы и методы исследования

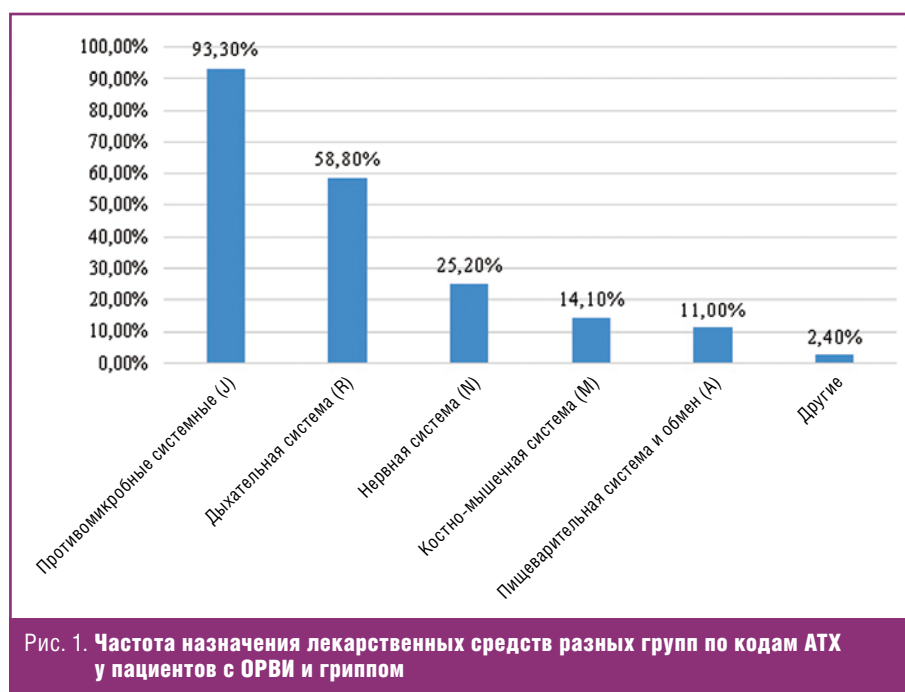
В когортном многоцентровом проспективном исследовании FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» приняли участие 18 946 человек, обращавшихся

¹ Контактная информация:
silinaekaterina@mail.ru

Таблица 1

Лекарственные средства для лечения патологии дыхательной системы

АТХ	Группа	Подгруппа	n (%)
R01	Назальные препараты (местные)	R01AA — адреномиметики назальные	3902 (20,6%)
		R01AD, R01AX — кортикостероиды и прочие назальные	851 (4,9%)
R02	Для лечения горла	R02AA — антисептики для горла	2604 (13,7%)
		R02AB — антибиотики для горла	2004 (10,6%)
		R02AX — прочие для горла	19 (0,1%)
R03	Для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей	R03A — адренергические ингаляции	62 (0,3%)
		R03B — др. ингаляции для ХОБЛ	39 (0,2%)
		R03D — прочие для ХОБЛ	1203 (6,3%)
R05	Средства, применяемые при кашле и простудных заболеваниях	R05C — отхаркивающие (кроме комбинации с противокашлевыми)	5497 (29,0%)
		R05D — противокашлевые (кроме комбинации с отхаркивающими)	441 (2,3%)
		R05F — отхаркивающие в комбинации с противокашлевыми	73 (0,4%)
		R05X — другие комбинации для лечения простудных заболеваний	42 (0,2%)
R06	Антигистаминные средства	R06A — системные антигистаминные (другое)	611 (3,2%)



за амбулаторной помощью по поводу ОРВИ и гриппа в 2013–2015 гг. включительно. Возраст пациентов варьировал от 18 до 93 лет (медиана 40 лет). Врачи-исследователи принимали пациентов в 262 лечебно-профилактических учреждениях России, Молдовы, Армении, Грузии. В зависимости от назначенной противовирусной терапии по окончании исследования для анализа результатов пациенты были разделены на группы: 1) группа сравнения ($n = 1680$), пациенты которой получали комплексное лечение ОРВИ и гриппа без этиотропной терапии по применяемым в странах оказания медицинской помощи; 2) группа пациентов, дополнительно получавших противовирусный препарат Кагоцел ($n = 17\,266$). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, срокам обращения за медицинской помощью.

Согласно протоколу, анализировались данные трех визитов. В среднем 2-й визит проводился через три дня после первого (межквартильный интервал 3/4), 3-й визит — через 6 суток (межквартильный интервал 5/8). На каждом визите осуществлялась оценка состояния пациентов с регистрацией степени выраженности 9 клинических симптомов, осложнений ОРВИ и гриппа, на втором и третьем визитах регистрировались случаи полного выздоровления. Проводилась количественная и качественная оценка назначенной в динамике лекарственной терапии. В данной работе сделан акцент на анализе лекарственных средств, частота назначения которых превышала 1% среди пациентов. На 3-м визите 10 256 (54,1%) включенных в исследование пациентов заполнили сокращенный

опросник удовлетворенности лечением (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM-9), который не являлся обязательным требованием протокола. В число заполнивших этот опросник вошли 9877 (57,2%) пациентов, получавших Кагоцел, и 379 (22,6%) пациентов группы сравнения. Данный опросник содержит 9 вопросов, касающихся удовлетворенности качеством лечения, удобства приема препарата, а также субъективной оценки эффективности.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS 20.0 с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Описательная статистика качественных параметров представлена в виде частот (абс., %), количественных — медиана (Me), среднее $\pm$ стандартное отклонение, а также нижний и верхний квартиль в случае, когда параметр имел далекую от нормального функцию распределения. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова—Смирнова выше 0,05. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна—Уитни, для множественного сравнения — Краскелла—Уоллиса. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (хи-квадрат Пирсона, анализ таблиц сопряженности).

Результаты

Пациентам с ОРВИ и гриппом были назначены в среднем (медиана) по три препарата, при этом общее количество препаратов в некоторых случаях достигало 11, включая 8 лекарственных средств, принимаемых с целью купирования симптомов ОРВИ и гриппа. Наиболее часто для лечения ОРВИ и гриппа использовали системные противомикробные лекарственные средства (согласно международной классификации лекарственных средств по кодам АТХ группа J), их получали 17 680 человек (93,3%), включая препарат Кагоцел ($n = 17\,266$; 91,1%), а также системные антибиотики ($n = 1764$; 9,3%), среди которых лидировали пенициллины (3,9%) и макролиды (3,6%), что нами подробно было проанализировано ранее [14]. Частота назначения лекарственных средств для лечения ОРВИ представлена на рис. 1.

На втором месте по частоте назначались препараты для лечения патологии дыхательной системы (группа R), их получали 11 137 человек (58,8%).

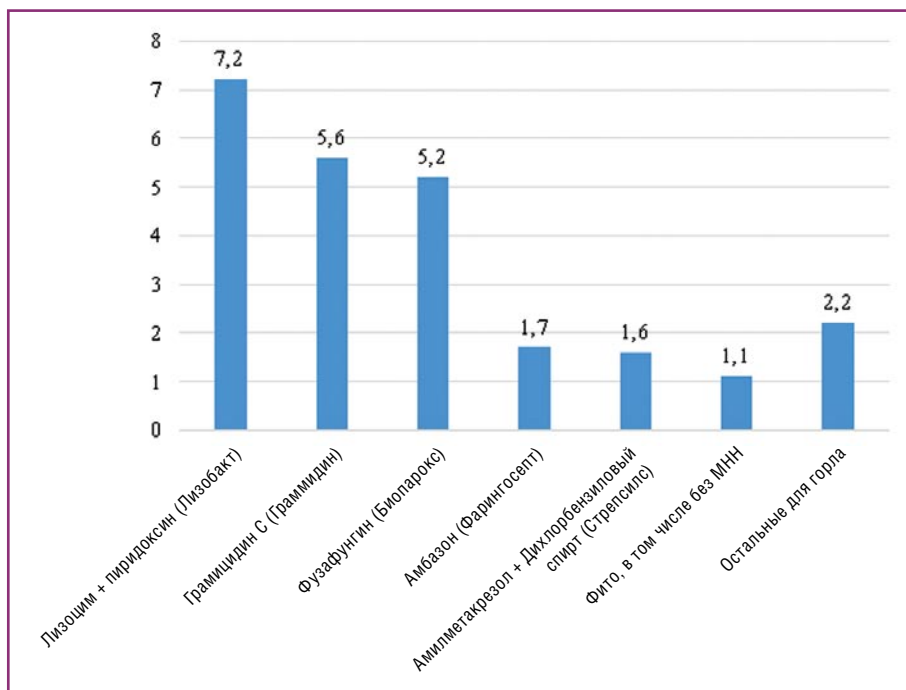


Рис. 3. Частота назначения препаратов для местного лечения горла, в %

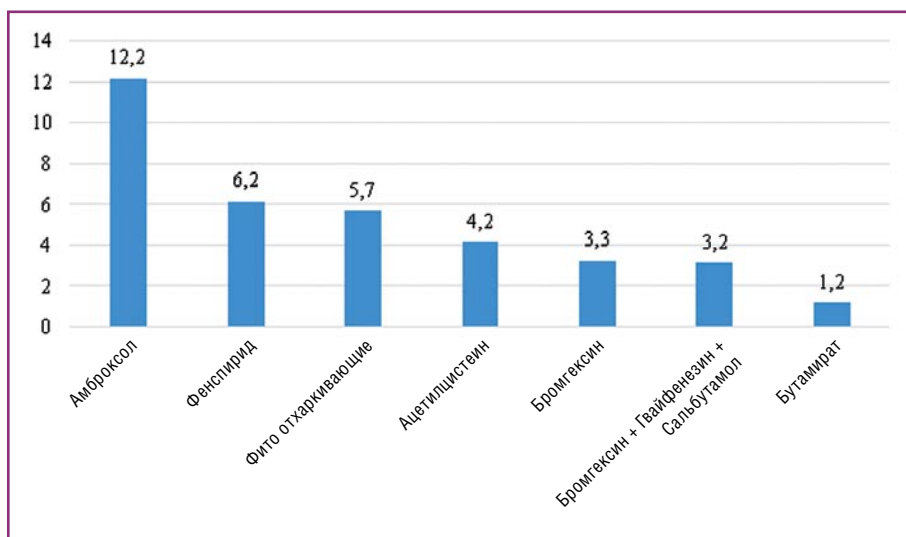


Рис. 4. Частота назначения препаратов для лечения кашля, в %

В эту группу вошли различные местные назальные препараты, лекарственные средства для лечения горла, а также противокашлевые, отхаркивающие и антигистаминные средства (табл. 1).

В число назальных препаратов для местного применения вошли адреномиметики (ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин, тетризолин, трамазолин) и комбинации (ацетилцистеин + туаминогептан, диметинден + фенилэфрин, тримазолин + фенилэфрин), назначенные 20,6% пациентам, а также кортикостероиды и прочие назальные средства (морская вода, натрия хлорид, Полидекса, Пиносол, Долфин,

Протаргол и др.), назначенные в 4,9% случаев. Наиболее часто врачи рекомендовали ксилометазолин (7,5%), оксиметазолин (4,2%), диметинден + фенилэфрин (3,6%), как это представлено на рис. 2.

Среди средств для местного лечения горла (рис. 3) наиболее часто были назначены антисептики (группа R02 AA; $n = 2604$; 13,7%), среди которых лидировал препарат Лизобакт (лизоцим + пиридоксин, $n = 1356$; 7,2%), Фарингосепт (амбазон, 1,7%) и Стрепсилс (амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт, 1,6%). Несколько реже применяли местные антибиотики (группа R02AB; $n = 2004$; 10,6%), такие

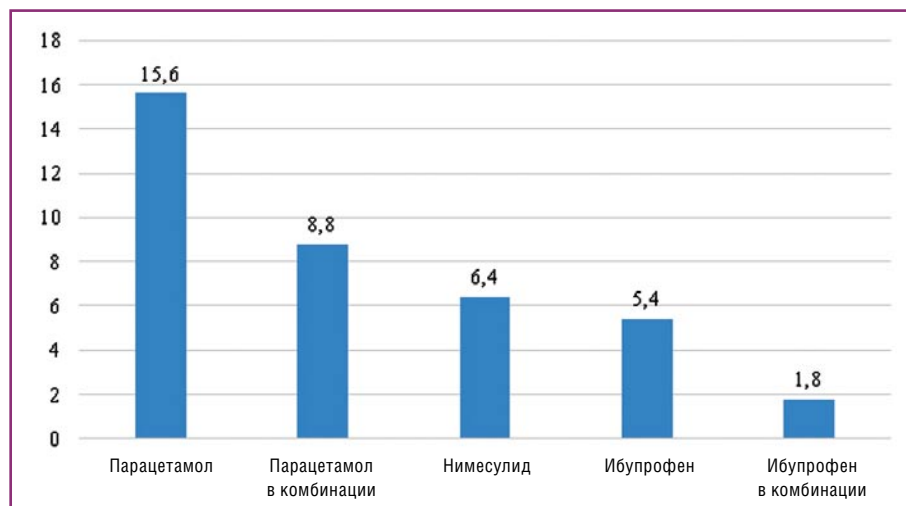


Рис. 5. Частота назначения жаропонижающих препаратов, в %

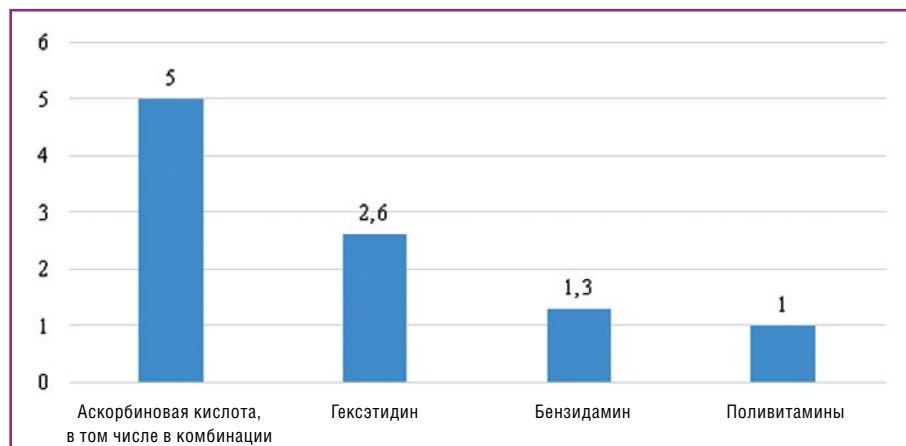


Рис. 6. Частота назначения препаратов группы А (пищеварительный тракт и обмен веществ), в %

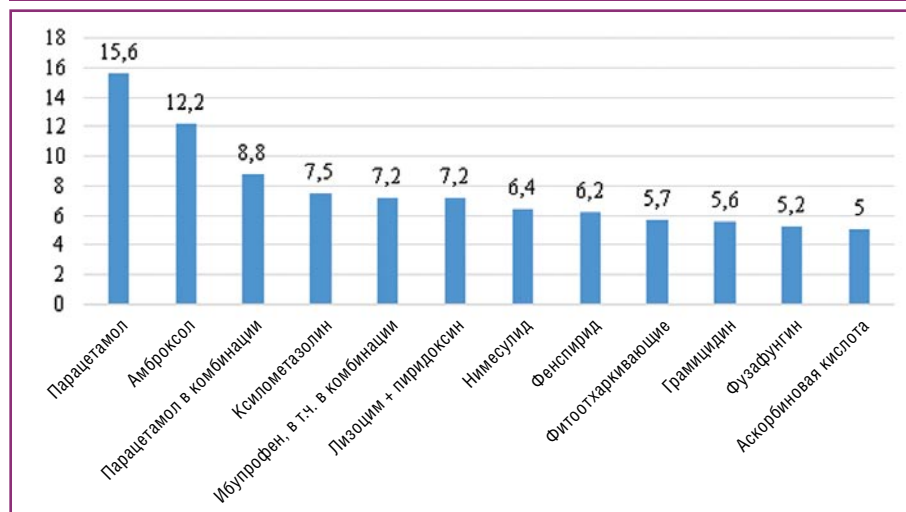


Рис. 7. Наиболее часто используемые для лечения ОРВИ и гриппа средства (%)

как грамицидин С (Граммидин, $n = 1057$; 5,6%) и Биопарокс (фузафунгин, $n = 991$; 5,2%). Другие препараты для лечения горла (R02AX) были назначены лишь 0,1% пациентов.

Для лечения кашля (рис. 4) чаще назначали отхаркивающие неомбинированные средства (29%), наиболее распространенным был амброксол ($n = 2305$; 12,2%), реже применяли

различные отхаркивающие фитопрепараты ($n = 1081$; 5,7%) и ацетилцистеин ($n = 797$; 4,2%). Бромгексин, в том числе в сочетании с другими отхаркивающими средствами, получали 6,2% пациентов. Для лечения кашля в 6,2% случаев был назначен фенспирид (Эреспал, $n = 1178$), входящий в группу прочих препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (R03D). Некомбинированные противокашлевые средства (кроме комбинации с отхаркивающими) применялись в 12,5 раза реже, чем неомбинированные отхаркивающие средства. Самый популярный среди них был бутамират ($n = 255$; 1,2%).

На третьем месте по частоте назначались средства для купирования гипертермии (рис. 5). Чаще использовали неопиоидные анальгетики (препараты группы N, нервная система; 25,2%), среди которых лидировал парацетамол ($n = 4598$; 24,3%), назначаемый либо как самостоятельный препарат, либо в комбинации с другими лекарственными средствами (кроме ибупрофена). Салициловая кислота и ее производные в дозе ≥ 250 мг за разовый прием, т.е. назначаемая с жаропонижающей целью, была использована лишь в 0,7% случаев. Также с жаропонижающей целью применялись некоторые препараты группы M (костно-мышечная система; 14,1%), преимущественно за счет нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Среди средств этой группы наиболее популярным был ибупрофен (7,2%), назначаемый как самостоятельный препарат (5,4%) либо в комбинации с парацетамолом (1,8%). В 6,4% случаях был назначен нимесулид.

На пятом месте по частоте использовали препараты группы A (пищеварительный тракт и обмен веществ; $n = 2085$; 11,0%) за счет входящих в эту группу средств, предназначенных для лечения заболеваний полости рта, и витаминов (рис. 6). Аскорбиновую кислоту, в том числе в комбинациях, получали 5% пациентов, поливитамины — 1%; гексэтидин — 2,6%, бензидамин — 1,3%.

Таким образом, график самых часто используемых МНН лекарственных препаратов, применяемых врачами при лечении ОРВИ и гриппа (без учета препарата Кагоцел) и превысивших 5-процентный барьер, выглядит следующим образом (рис. 7).

Результаты исследования показали, что дополнительное назначение противовирусного препарата Кагоцел сопрово-

Таблица 2

Удовлетворенность лечением (результаты ответов на первые три вопроса опросника TSQM-9)

		I. Лечением/препаратом		II. Качеством купирования симптомов		III. Сроком начала действия лекарства	
Группа		Сравнение	Кагоцел	Сравнение	Кагоцел	Сравнение	Кагоцел
–	Чрезвычайно неудовлетворен	0	1 (0,01%)	0	1 (0,01%)	0	1 (0,01%)
	Очень неудовлетворен	0	17 (0,2%)	0	13 (0,1%)	0	12 (0,1%)
	Неудовлетворен	6 (1,6%)	80 (0,8%)	5 (1,6%)	72 (0,7%)	8 (2,1%)	101 (1,0%)
+/-	Удовлетворен в некоторой степени	24 (6,3%)	543 (5,5%)	22 (5,8%)	610 (6,2%)	26 (6,9%)	816 (8,3%)
+	Удовлетворен	174 (45,9%)	4369 (44,2%)	169 (44,6%)	4259 (43,1%)	174 (45,9%)	4199 (42,5%)
	Очень доволен	137 (36,1%)	3200 (32,4%)	142 (37,5%)	3221 (32,6%)	126 (33,2%)	2998 (30,4%)
	Чрезвычайно доволен	38 (10,0%)	1667 (16,9%)	41 (10,8%)	1701 (17,2%)	45 (11,9%)	1750 (17,7%)
p		0,014*		0,030*		0,024*	

ждалось сокращением числа пациентов с бактериальными осложнениями ОРВИ и гриппа в 1,7 раза (с 13,0% (n = 219) до 7,9% (n = 1361) (p < 0,001), а также частоты назначения системных антибиотиков в 1,5 раза (с 13,4% (n = 225) в группе сравнения до 8,9% (n = 1539) в группе Кагоцела (p < 0,001). Причем зарегистрировано достоверное сокращение частоты назначения как пенициллинов (их получали 3,7% пациентов из группы Кагоцела и 6,1% пациентов группы сравнения, что достоверно в 1,7 раза чаще), так и непенициллиновых бета-лактамов (их получали 0,7% пациентов из группы Кагоцела и 2,1% пациентов группы сравнения, т. е. в 3 раза больше).

Одновременно с этим в группе пациентов, получавших Кагоцел, удалось существенно сократить частоту приема парацетамола (в 3,5 раза с 45,0% до 12,8%; p < 0,05), а также ибупрофена (в 3,7 раза с 21,2% до 5,8%; p < 0,05). Одновременно с этим в группе Кагоцела в 4,3 раза чаще применяли комбинированные препараты, содержащие парацетамол (в 9,4% случаев, в группе сравнения — в 2,2%; p < 0,05), а также в 3,1 раза чаще использовали нимесулид (в 6,8% случаев в группе Кагоцела, в группе сравнения — 2,2%; p < 0,05). Комплексный анализ назначенной терапии и ее эффективности показал, что применение индуктора интерферонов Кагоцел, особенно в ранние сроки заболевания (в первые 1–2 суток), в 1,5 раза чаще позволяет избежать назначения жаропонижающих препаратов и справиться с лихорадкой нелекарственными методами, фармакотерапия применялась в 73% случаев в группе сравнения и в 48% случаев в группе Кагоцела.

В то же время в группе пациентов, получавших Кагоцел, отмечена более высокая частота назначения средств для местного лечения горла: Лизобакт эти пациенты получали в 3,1 раза чаще (7,7% против



Рис. 8. Удобство приема препарата Кагоцел (ответы на вопросы: 1. Насколько удобно использовать препарат в его нынешней форме(виде)? 2. Насколько удобно планировать время приема лекарства? 3. Насколько удобно принимать лекарство согласно инструкции?)

2,5%; p < 0,05), грамицидин — в 20 раз чаще (6,1% против 0,3%; p < 0,05), фузафунгин — в 2,2 раза чаще (5,6% против 2,5%; p < 0,05). Кроме того, пациенты группы Кагоцела в 1,9 раза чаще принимали фенспирид (Эреспал, 6,4% против 3,4%) при сопоставимой частоте назначения амброксола, а также различных фитоотхаркивающих средств. Увеличение частоты приема местных антибиотиков, используемых для лечения горла, на фоне сокращения осложнений гриппа и ОРВИ и назначения системных антибиотиков является положительным аргументом в пользу интерфероновой индукции.

Еще одним аргументом в пользу Кагоцела является рост субъективной оценки удовлетворенности лечением (табл. 2). Так, на вопрос «Насколько Вы удовлетворены или не удовлетворены лекарством/лечением как средством предупреждения или лечения Вашего заболевания?» неудовлетворен-

ность отметили 1,0% (n = 98) получавших Кагоцел пациентов и 1,6% (n = 6) пациентов группы сравнения (в 1,6 раза больше), затруднились ответить — 5,5% и 6,3% пациентов соответственно. Удовлетворенность разной степени выразили 92,1% пациентов группы сравнения и 93,5% препарата Кагоцел, при этом наивысшая степень удовлетворенности в группе Кагоцела была отмечена пациентами в 1,7 раза чаще (16,9% против 10,0%; p < 0,05). Похожие результаты были получены при анализе результатов вопроса «Насколько вы удовлетворены тем, как лекарство снимает симптомы?» (p < 0,05). Недовольных было 1,6% в группе сравнения и 0,8% в группе Кагоцела, а довольных — 92,9% и 93% соответственно, при этом наивысшая степень удовлетворенности в группе Кагоцела была отмечена пациентами в 1,6 раза чаще (17,2% против 10,8%; p < 0,05). Сроками лечения были не удовлетворены 2,1% пациентов группы срав-

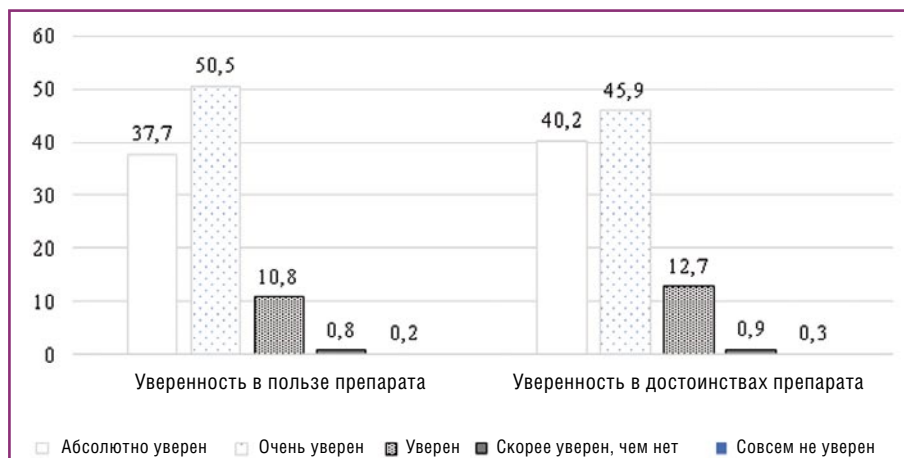


Рис. 9. Уверенность пациентов в эффективности препарата Кагоцел (ответы на вопросы: 1. В целом насколько Вы верите в то, что прием этого препарата идет Вам на пользу? 2. Насколько Вы уверены в том, что достоинства этого лекарства перевешивают его недостатки?)



Рис. 9. Ответ на вопрос «Принимая во внимание все обстоятельства, насколько Вы удовлетворены лекарством?» (в %)

нения и 1,1% получавших Кагоцел пациентов, а чрезвычайно довольны — 11,9% и 17,7% соответственно ($p < 0,05$).

Проведен анализ удобства формы, времени и схемы приема препарата Кагоцел, показавший, что большинство пациентов (от 43% до 46%) на разные вопросы отметили вариант «удобно». Варианты ответов «очень удобно» и «чрезвычайно удобно» относительно формы препарата выбрали 45% пациентов, планировании времени приема — 41,2%, приема по инструкции — 40,8%, а неудобство разной степени выраженности относительно формы препарата было зафиксировано в 11,8% случаев, планировании времени приема — 14%, приема по инструкции — в 13% случаев (рис. 8).

В пользу препарата были уверены 99% пациентов, из которых 37,7%

были абсолютно уверены в эффективности Кагоцела. Уверенность в превалировании достоинств над недостатками продемонстрировали 98,9% получавших Кагоцел пациентов, причем 40,2% нисколько в этом не сомневались (рис. 9).

Интегральная оценка удовлетворенности лекарственным средством Кагоцел показала высокий результат (рис. 10).

Полученные результаты отражают высокую эффективность наряду с высокой безопасностью препарата Кагоцел. Было зарегистрировано всего 14 случаев нежелательных явлений (0,08%), чаще всего проявляющихся в виде аллергических реакций легкой степени.

Заключение

Таким образом, результаты когортного наблюдательного исследования

показали, что общее число одновременно получаемых лекарственных средств у одного пациента с ОРВИ и гриппом может достигать 11, при этом наиболее часто назначались лекарственные средства для лечения патологий дыхательной системы, средства для купирования гипертермии, а также различные системные противомикробные средства. Среди препаратов, назначаемых при ОРВИ и гриппе, лидирует парацетамол (15,6%), амброксол (12,2%), комбинации парацетамола (8,8%), ксилотетразолин (7,5%), ибупрофен и Лизобакт (по 7,5%), нимесулид (6,4%), фенспирид (6,2%), отхаркивающие средства на основе растительного сырья (5,7%), грамицидин (5,6%), фузафунгин (5,2%), аскорбиновая кислота (5,0%). Другие препараты назначались менее чем в 5% случаев. Назначенный 91% пациентов Кагоцел приводит к улучшению результатов лечения, что проявляется в улучшении клинической картины заболевания, сокращении числа пациентов с осложнениями, требующими назначение системных антибиотиков, в 1,7 раза. Одновременно с этим зарегистрировано увеличение частоты приема местных антибиотиков для лечения горла в 4 раза, что на фоне сокращения осложнений и частоты назначения системных антибиотиков в 1,5 раза является прекрасным аргументом в пользу интерфероновой индукции при ОРВИ и гриппе. При этом за счет назначения Кагоцела удается сократить частоту и длительность приема жароснижающих лекарственных средств в 1,5 раза.

Анализ результатов субъективной оценки удовлетворенности лечением участвующими в исследовании пациентами аргументирует дополнительные преимущества Кагоцела. Частота наивысшей степени удовлетворенности по разным параметрам (лечение, купирование симптомов, срок выздоровления) увеличилась до 1,7 раза (до +70%). Важно подчеркнуть, что в пользу препарата были уверены 99% пациентов. Подобные высокие результаты связаны с эффективностью и безопасностью Кагоцела. ■

Благодарности

Авторы статьи благодарят координаторов исследования **Ситникова И. Г.** (ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль) и **Фазылова В. Х.** (ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань), а также всех

Работает

даже при запоздалом лечении!



Кагоцел® – выбор специалистов!¹

- **Кагоцел®** эффективен при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов ОРВИ и гриппа.
- По результатам наблюдательного международного исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике FLU-EE» с участием 18 946 пациентов из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии противовирусный препарат **Кагоцел®** показал высокую эффективность вне зависимости от времени назначения терапии и тяжести течения ОРВИ и гриппа при высоком профиле безопасности².
- **Кагоцел®** быстро улучшает самочувствие и сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания.
- **Кагоцел®** входит в СТАНДАРТЫ МИНЗДРАВА РФ по оказанию специализированной медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести³.
- Профилактический 4-недельный курс приема **Кагоцела** способствует снижению частоты возникновения ОРВИ и гриппа в 3 раза, а также достоверно снижает число осложнений в 5 раз⁴.
- **Кагоцел®** имеет высокий профиль безопасности.

Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет

¹ По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2016 Кагоцел® – самый назначаемый препарат при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2015» Кагоцел® – лучший безрецептурный препарат. ² Фазылов В.Х. с соавт. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 68–75.

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г.: № 724н, № 842н. ⁴ Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 66–69.

Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»: 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.
Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



исследователей, принявших участие в наблюдательной программе «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной практике (FLU-EE)»: Айрумян С. А., Аюбян С. Ш., Амбарцумян Л. С., Анисимова Н. В., Арвеладзе Ц., Архипова Н. М., Атоян Р. К., Афанасьева С. А., Бабуренкова Т. Д., Бадиул А., Бакалу В., Барбакадзе М., Басков В. Л., Бахиян К. А., Беглиц Л., Бойко И. Н., Большакова Т. В., Борисевич Г. Г., Борисенко Ю. В., Бородин Т. К., Боярко Г. А., Брежнева С. В., Бушева С. Н., Вакула И. В., Васильева Т. В., Васина Е. М., Вахитова З. Р., Веденеева О. И., Векишина В. А., Виноградова Г. Н., Вишняков А. С., Воронюк Е., Вострухина М. Н., Вульфвич И. В., Вязанкина Ю. В., Гарибян А., Гаспарян Р. Г., Геворгян Ж. К., Гейсцова Е. В., Герр И. Е., Гилмуллина Ф. С., Гогаладзе Н., Голованова Е. Е., Голованова Н. В., Горелова М. С., Горкавцева О. Ю., Гребельская Т. П., Грекова Л. И., Григорьева И. Г., Григорян М. Н., Григорян Н. А., Григорян Н. С., Григорьян Л. Л., Гришина Е. В., Громацкий Е., Грушко В., Гукасян Н., Гульбина Е. Г., Гурьева Т. Н., Гусева И. Е., Давлетшина М. М., Давоян Т. З., Дарбинян С. В., Дашкевич О. В., Дгебуадзе Н., Девидица О. В., Дзадзамия Н., Добрынинский Д. А., Дюкова В. В., Егиазарян Р. С., Егорова С. В., Ежова Г. Ю., Елисеенко Л. Ф., Жезлова Г. А., Жмуровская Т. Д., Завидей К., Завозина Л. А., Загребнева Н. И., Заерова Л. М., Закарян С. С., Закирова А. М., Залялов М. А., Замятина Л. Л., Захарова И. Г., Захарова О. С., Зограбян Д. А., Зонина С. В., Игнатова А. Л., Идрисов И. Р., Идрисова З. Д., Илуридзе Н., Ильин А. А., Ишимбаев И. Р., Ишимбаева А. Х., Карагезян Л. В., Карапетян А. В., Карапетян Л. С., Карапетян М. Г., Квернадзе М., Кейдер Е. В., Киприянова Е. В., Кириллова М. Н., Киронда О., Киселева Е. В., Клокова Т. А., Ковалева Л. Н., Кожухова Е., Козарь Е., Колосовская А. А., Копысова Г. Н., Коробицына О. А., Костарев О. В., Котикова Г. А., Круглова Н. В., Крячко Е. Г., Кспоян С. Т., Кудрякова Н. А., Кудряшова Н. О., Кузнецова С. М., Кузьмина Н. И., Кулиббетова Л. А., Кутян Т. А., Кушикова А. Р., Ларина В. К., Левова О. Н., Левченко Г. И., Ломжеева Л. М., Лукина Н. Ф., Лунгу Л., Львова С. М., Малыхина В. А., Малышева А., Маннанова А. Н., Манукян А. К., Маринюк И.,

Марченко Е. А., Махсудян Н. А., Меликян В. С., Меньшикова Г. Н., Михайленко А. В., Мкртчян Н. Ю., Можина Л. Н., Мозина Л. В., Мусатова Л. А., Мындрачу Ю., Назарова Т. А., Накудавили Е., Насртдинов Р. Р., Настас И., Нахпетян М. М., Никулина И. В., Новак В., Новак Л., Нургалева Л. А., Оганисян Н. Р., Одицова Т. А., Озерчук А. А., Озерчук Г. Ф., Орехова Е. Э., Орлова В. Ф., Осинцева О. В., Осипова Е. В., Панфилова И. Ю., Панфилова Л. А., Папоян Ж., Парахина В. В., Печерская М. Н., Пирцхелаури Е., Пистун О., Плачинта Н., Позднякова О. Ю., Полторацкая Е. В., Полякова Л. Г., Попова О. А., Прокудина И. А., Прыгунова Т. С., Пустынская М. С., Раменская Т. Е., Распопов А. С., Рубенкова А. А., Руснак А., Руснак О., Рыбичкая Т. С., Рязанова Н. В., Саакян Л. Б., Савельева О. В., Савинкина Н. В., Семовских Н. А., Серикова С. П., Серобян С. С., Серякова И. В., Сикорская Л., Симонова А. В., Ситников И. Г., Слесарева Д. С., Смирнова В. В., Смоль Д., Соколова Е. И., Сокорова Г. А., Сорокина Э. А., Соселия И., Софин А. Б., Стефанко О. М., Стульникова О. В., Сырбу В., Таболина Е. Е., Тадевосян Л. К., Татаренко Е. М., Ташиник Л., Тернавский С. Н., Тетерина И. А., Тимофеева Л. Н., Тимошенко А. И., Тимошенко Е. В., Тищенко Е., Токарева К. А., Топчий Е. Е., Тороян Г. А., Тростина С., Угарова Е. А., Урвант О. В., Уткина О. В., Уткина И. И., Ушатый А. А., Федотова Н. В., Федотова О. П., Филипенко С. С., Хартукова С. Ю., Харченко О. А., Хачатрян С. Ю., Хведьнич А. С., Хотеевкова Н. В., Храброва С. Л., Царева Т. В., Черневская Т., Чернышева М. В., Шакирова В. Г., Шмидько С. В., Шуликина О. В., Яким Л.

Литература

1. Chanock R., Roizman B., Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I Isolation, properties and characterization // *Am J Hyg.* 1957. 66: 281–290.
2. Agoti C. N., Otieno J. R., Gitahi C. W., Cane P. A., Nokes D. J. Rapid spread and diversification of respiratory syncytial virus genotype ON1 // *Emerg Infect Dis.* 2014. 20: 950–959. <https://doi.org/10.3201/eid2006.131438>.
3. Nair H., Nokes D. J., Gessner B. D., Dherani M., Madhi S. A., Singleton R. J. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-

- analysis // *Lancet.* 2010. 375: 1545–1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1).
4. Walsh E. E., Falsey A. R. Respiratory syncytial virus infection in adult populations // *Infect Disord Drug Targets.* 2012. 12: 98–102. <https://doi.org/10.2174/187152612800100116>.
 5. Han L. L., Alexander J. P., Anderson L. J. Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: an assessment of disease burden // *J. Infect Dis.* 1999. 179: 25–30. <https://doi.org/10.1086/314567>.
 6. Ramirez J. A. RSV infection in the adult population // *Manag Care.* 2008. 17 (11 Suppl 12): 13–15.
 7. Falsey A. R., McElhaney J. E., Beran J., van Essen G. A., Duval X., Esen M. et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness // *J Infect Dis.* 2014. 209: 1873–1881. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit839>.
 8. Lee N., Lui G. C., Wong K. T., Li T. C., Tse E. C., Chan J. Y. et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections // *Clin Infect Dis.* 2013. 57: 1069–1077. <https://doi.org/10.1093/cid/cit471>.
 9. Walsh E. E., Falsey A. R. Humoral and mucosal immunity in protection from natural respiratory syncytial virus infection in adults // *J Infect Dis.* 2004. 190: 373–378. <https://doi.org/10.1086/421524>.
 10. Frasca D., Pucci S., Goso C., Barattini P., Barile S., Pioli C., Doria G. Regulation of cytokine production in aging: use of recombinant cytokines to upregulate mitogen-stimulated spleen cells // *Mech Ageing Dev.* 1997. 93: 157–169. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(96\)01825-8](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(96)01825-8).
 11. Ершов Ф. И., Киселёв О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005. 368 с.
 12. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях // *Вопросы вирусологии.* 2015; 60 (2): 5–10.
 13. Фазылов В. Х., Ситников И. Г., Силина Е. В., Шевченко С. Б., Можина Л. Н., Замятина Л. Л., Еганян Г. А., Гроппа Л. Г., Корсантия Б. М. Лечение больных ОРВИ и гриппом в повседневной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE) // *Терапевтический архив.* 2016; 88 (11): 68–75.
 14. Фазылов В. Х., Ситников И. Г., Малышев Н. А., Силина Е. В., Шевченко С. Б., Еганян Г. А., Корсантия Б. М., Гроппа Л. Г. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты когортного международного наблюдательного исследования) // *Антибиотики и химиотерапия.* 2016. 61; 11–12: 21–29.

Поражение нервной системы при сахарном диабете: точка зрения невролога

О. В. Колоколов, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Приведены современные представления о диабетической невропатии (ДН) как о комплексе клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и (или) автономных нервных волокон в результате сахарного диабета. Даются рекомендации для врачей, позволяющие своевременно выявить диабетическое поражение нервной системы и (или) церебральных сосудов у пациента. Рассмотрены направления лечения ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическое поражение нервной системы, диабетическая невропатия, диагностика, профилактика.

Abstract. The article gives modern ideas of diabetic neuropathy (DN) as a complex of clinical and sub-clinical syndromes. Each of them is characterized by diffusive or focal affection of peripheral and/or autonomous nerve fibers as a result of diabetes mellitus. The guidelines for doctors which allow to timely reveal diabetic affection of nervous system and/or cerebral vessels in patients, were given. Directions of DN treatment were considered.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic affection of nervous system, diabetic neuropathy, diagnostics, prevention.

Актуальность изучения сахарного диабета (СД) как важной медико-социальной проблемы обусловлена значительной распространенностью этого заболевания, являющегося одной из ведущих причин инвалидности и смертности населения. По мнению экспертов ООН, «диабет является хроническим, изнурительным, требующим больших расходов и сопровождающимся тяжелыми осложнениями заболеванием, которое создает большую угрозу для семей, государств-членов и всего мира» [1].

Всемирная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) констатирует ежегодный значительный рост распространенности СД, достигшей среди взрослого населения в 2015 г. уровня 8,8% (415 млн человек), и прогнозирует дальнейшее увеличение числа больных СД — до 642 млн человек к 2040 г. По данным IDF, во всем мире число случаев смерти вследствие СД в 2015 г. составило 5 млн. В

Российской Федерации, по оценке экспертов IDF, распространенность СД в 2015 г. достигла 11,1% (12 млн человек), вследствие СД в 2015 г. умерло 186 тыс. граждан РФ [2].

Эти цифры существенно отличаются от данных, полученных отечественными исследователями. Согласно Государственному регистру СД, по состоянию на 01.01.2015 г. условная распространенность СД в РФ рассчитана как $3113,9 \times 10^{-5}$ (4 млн человек), а смертность — $47,65 \times 10^{-5}$ [3]. Результаты исследования NATION свидетельствуют о том, что распространенность СД в 2015 г. среди взрослого населения РФ составила 5,4%, причем, что крайне важно, 54% обследованных не ведали, что были больны. Очевидно, что эти пациенты получали лечение по поводу диагнозов иных заболеваний или не обращались за медицинской помощью вовсе [4].

Согласно определению экспертов в области эндокринологии, сахарный диабет представляет собой группу болезней обмена, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции и (или) действия инсули-

на. Хроническая гипергликемия при СД приводит к поражению органов и систем организма [5]. Наибольшее клиническое значение имеет нарушение зрения, функции почек, нервной и сердечно-сосудистой систем.

Классификацией ВОЗ предусмотрено выделение первого и второго типов СД, других специфических типов и гестационного СД. Развитие СД 1-го типа в настоящее время связывают в основном с деструкцией β -клеток поджелудочной железы, что обычно приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности. СД 2-го типа считают мультифакторным заболеванием. По мнению специалистов, патологический процесс не ограничивается нарушением функции клеток поджелудочной железы, в него вовлекаются желудок, толстый и тонкий кишечник, печень, почки; имеют значение нарушение функции нейротрансмиттеров и развитие иммунного воспаления. СД 2-го типа может протекать с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью

или без таковой. К другим специфическим типам СД относят: 1) генетические дефекты функции β -клеток; 2) генетические дефекты действия инсулина; 3) заболевания экзокринной части поджелудочной железы; 4) эндокринопатии; 5) СД, индуцированный лекарственными или химическими веществами; 6) инфекции; 7) необычные формы иммунологически опосредованного СД; 8) другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД. Среди ситуаций, когда СД может быть индуцирован лекарственными препаратами или химическими веществами, актуальным с точки зрения невролога следует отметить прием никотиновой кислоты, глюкокортикоидов, α -адреномиметиков, β -адреноблокаторов, тиазидов, менее часто в практике невролога может наблюдаться СД, индуцированный тиреоидными гормонами, диазоксидом, дилантином, пентамидином, вакором, α -интерфероном, препаратами для лечения ВИЧ. Описан посттрансплантационный СД. Заслуживает внимания информация о том, что СД может сочетаться с генетически детерминированными заболеваниями нервной системы (атаксия Фридрейха, хорей Гентингтона, миотоническая дистрофия Штейнерта) и хромосомными болезнями (синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Прадера–Вилли, синдром Тернера). Ассоциированы с СД синдром Лоренса–Муна–Бидля, синдром Вольфрама, порфирия и некоторые другие заболевания [5–8].

В основе развития клинических проявлений осложнений СД лежат микроангиопатии и макроангиопатии. К диабетическим микроангиопатиям относят ретинопатию и нефропатию. Развитие диабетических макроангиопатий, способствуя прогрессированию атеросклероза, приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний артерий нижних конечностей и, что особенно важно для неврологов, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Перечисленные выше заболевания не являются непосредственными осложнениями СД, однако именно СД приводит к их раннему развитию, усугубляет тяжесть, ухудшает течение, видоизменяет их клинические проявления [8, 9].

Наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями, контроль за которыми обязательно необходим при СД, считают ожирение, артери-

альную гипертензию, дислипидемию и хроническую сердечную недостаточность. Сочетание их с СД увеличивает риск развития нарушений мозгового кровообращения (НМК), в т.ч. прогрессирования хронических форм НМК и развития повторных острых НМК (ОНМК) [5, 10].

Отдельного внимания заслуживает поражение нервной системы, непосредственно связанное с СД, для обозначения которого наиболее часто в медицинской литературе используют термин «диабетическая невропатия». Однако трактовка его в зарубежной и отечественной медицинской литературе, в работах эндокринологов и неврологов может значительно отличаться [11–15]. С точки зрения отечественных эндокринологов, диабетическая невропатия (ДН) представляет собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и (или) автономных нервных волокон в результате СД. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) рассматривается в рамках клинических проявлений ЦВЗ [5].

Состояния, характеризующиеся сочетанным вовлечением периферической нервной системы (ПНС) и опорно-двигательного аппарата в виде прогрессирующей деструктивной артропатии с поражением одного или нескольких суставов, называют диабетической нейроостеоартропатией.

Под наименованием «синдром диабетической стопы» подразумевают патологические изменения ПНС, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу, или развитие язвенно-некротических процессов и гангрены стопы.

Кардиоваскулярная автономная невропатия (КАН), являющаяся одной из форм вегетативной ДН, представляет собой нарушение регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной системы (ВНС), что может привести к летальному исходу. Частота развития КАН у больных СД составляет около 25% [16, 17].

Для врачей общей практики и участковых терапевтов, непосредственной задачей которых является выявление и наблюдение больных СД, важно своевременно заподозрить диабетическое поражение нервной системы и (или) церебральных сосудов, поскольку рас-

познавание этой патологии именно в ранние сроки позволяет провести коррекцию лечения и избежать серьезных осложнений, опасных для жизни пациента. Однако выполнение такой задачи может вызвать затруднения, поскольку симптомы и признаки, специфичные для диабетического поражения нервной системы, не существует, а для детальной оценки неврологического статуса требуются специальные навыки. Роль невролога в скрининге неврологической патологии у больных СД окончательно не определена. Эндокринологи активно апробируют альтернативные рутинному неврологическому осмотру способы скрининга с использованием микрофиламентов, камертона, конфокальной микроскопии рогами и другие [5, 18].

В помощь докторам амбулаторно-поликлинических учреждений рекомендуют использовать простые скрининговые диагностические шкалы, среди которых шкала симптомов невропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS), Мичиганский опросник для скрининга невропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), шкала невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS), визуально-аналоговая шкала (ВАШ) для оценки болевого синдрома.

С точки зрения неврологов, с целью скрининга осложнений, связанных с патологией ПНС, во время визита к доктору больного СД необходимо расспросить о наличии таких жалоб, как боль, стойкие нарушения чувствительности, слабость в одной или нескольких конечностях; нарушение ходьбы и неустойчивость. Нужно помнить о возможном нарушении функции отдельных черепно-мозговых нервов (ЧМН) или спинно-мозговых нервов (СМН), проявляющимся жалобами на двоение перед глазами, онемение и (или) асимметрию лица, нарушение глотания, стойкие нарушения чувствительности в виде полос на туловище или конечностях.

Жалобы на снижение памяти, повышенную утомляемость, снижение переносимости умственных и физических нагрузок, нарушение равновесия и координации у больных СД в отсутствии коморбидной патологии должны настораживать в отношении поражения ЦНС, ассоциированного с СД.

Увеличивают вероятность развития неврологических осложнений сведения анамнеза, указывающие на:

1) несвоевременность диагностики СД; 2) эпизоды угнетения или нарушения сознания, включая коматозные состояния; 3) коморбидные заболевания ПНС и ЦНС; 4) низкую приверженность лечению; 5) использование перечисленных выше лекарственных препаратов, способствующих развитию или усугублению клинических проявлений СД.

Для того чтобы диагностировать автономную (вегетативную) ДН, необходимо расспросить пациента о симптомах, связанных с нарушением функции сердца, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, потоотделения, сексуальной функции [5, 8, 16, 17].

Не менее сложно решаемая задача может возникнуть в практике невролога при обращении к нему пациента с симптомами и признаками поражения ПНС неуточненной этиологии. Безусловно, одной из первых и основных этиологических версий развития полиневропатии, наряду с воздействием алкоголя, неврологи всегда выдвигают заболевание СД, однако период времени до установки диагноза СД и назначения адекватного лечения может быть весьма длительным. Поводом для обращения пациентов к неврологам нередко служат жалобы, характерные для поражения ПНС (боль и онемение, нарушение функции ходьбы). При объективном осмотре специалисты обнаруживают у них соответствующие признаки: нарушение чувствительности и (или) двигательных функций, угнетение рефлексов, атрофию мышц и другие. Нередко неврологи «случайно» выявляют клинические симптомы и признаки невропатии при активном осмотре в тех случаях, когда поводом для обращения пациента являются иные, не связанные с поражением ПНС жалобы, например, головная боль, эпизоды угнетения или нарушения сознания, снижение памяти и другие. В некоторых случаях неврологи вынуждены проводить дифференциальную диагностику на протяжении нескольких месяцев или даже лет, исключая разные причины поражения ПНС, время от времени возвращаясь к версии о СД.

Косвенными доказательствами диабетической невропатии могут быть: 1) хронологически связанные события (развитие симптомов поражения ПНС одновременно или после дебюта клинических проявлений или диагностики СД); 2) позитивный

«ответ» на терапию, назначенную по поводу СД в виде регресса неврологических нарушений; 3) достоверное исключение иных причин поражения ПНС.

Особую сложность представляют ситуации, когда версия невролога о диабетическом поражении нервной системы является обоснованной (и нередко впоследствии подтверждается), но диагноз СД эндокринологом еще не установлен и больного продолжают наблюдать по поводу нарушенной толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак.

Не завершена дискуссия в отношении диагноза диабетической энцефалопатии (ДЭ). Как отдельная нозологическая форма неврологических осложнений при СД она была описана R. De Jong в 1950 г. В дебюте ДЭ обычно проявляется жалобами на общую слабость, головную боль, постоянную повышенную утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональную лабильность и тревожность. Очаговая симптоматика типична при ДЭ складывается из глазодвигательных расстройств (анизокория, нарушения конвергенции), пирамидной недостаточности, расстройства равновесия и координации и, что особенно важно, прогрессирующей когнитивной недостаточности [19–22].

В настоящее время энцефалопатия, ассоциированная с СД, не упоминается в МКБ за исключением рубрики E16.1 Другие формы гипогликемии — «Энцефалопатия после гипогликемической комы». В ряде зарубежных и отечественных публикациях термины «диабетическая энцефалопатия» и «диабетическая центральная невропатия» используют в качестве синонимов для обозначения диабетического поражения ЦНС, а говоря о «диабетической невропатии» имеют в виду поражение ПНС при СД. В других литературных источниках употребление названия «диабетическая невропатия» подразумевает любые проявления поражения центральной и (или) периферической нервной системы, ассоциированные с СД, и предполагает выделение центральной и периферической форм [11, 12, 19, 21, 23].

Чрезвычайно важным для разработки мероприятий по профилактике и лечению диабетического поражения нервной системы является понимание патогенеза СД и его осложнений. Очевидно, что именно хроническая гипергликемия при СД является клю-

чевым патогенетическим механизмом, устранение которого позволяет надеяться на предотвращение осложнений СД. Однако не во всех случаях интенсивный контроль и коррекция уровня глюкозы в крови позволяет добиться полного устранения метаболических и сосудистых нарушений, возникших вследствие СД, и значительного уменьшения выраженности клинических проявления невропатии, микроангиопатии и макроангиопатии.

Большинство специалистов в области биохимии представляют патогенез ДН как многостадийный процесс, включающий в себя: 1) активацию полиолового пути утилизации глюкозы, что приводит к накоплению в нервной ткани сорбитола и снижению активности протеинкиназы C; 2) неэнзиматическое гликозилирование белков; 3) нарушение обмена жирных кислот (в первую очередь дигомо-γ-линоленовой и арахидоновой); 4) нарушение синтеза нейротрофных факторов и (или) их рецепторов; 5) оксидативный стресс [11, 14, 24].

С точки зрения нейрофизиологов, в основе клинических проявлений поражения ПНС любой этиологии, в том числе при СД, лежат универсальные механизмы: атрофия и дегенерация аксона и сегментарная демиелинизация, что при обеследовании может быть обнаружено соответственно в виде нарушения амплитуды и длительности М-ответа на стимуляцию нервов (аксонопатия) и снижения скорости проведения нервного импульса вплоть до развития полной блокады (миелинопатия). При СД эти механизмы могут сочетаться, однако ведущим является аксональное повреждение.

Согласно современным представлениям, важной особенностью ДН является то, что на ранних этапах развития СД повреждение нервных волокон может быть обратимым. Вместе с тем ДН считается самым частым осложнением СД и нередко является причиной нетрудоспособности, ранней инвалидизации и смерти пациентов. Сведения о частоте поражения ПНС при СД значительно варьируют (от 15% до 100%), что, очевидно, зависит от выбора метода диагностики. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) частота выявления невропатии при СД составляет 70–90%, причем к моменту определения диагноза СД не менее чем у 25% больных уже имеются клинические проявления невропатии. Частота поражения ПНС при СД зави-

сит от длительности, тяжести заболевания, возраста пациентов [5, 13].

Принято выделять три стадии ДН: доклиническую, клинических проявлений и осложнений. Впрочем, это деление носит весьма условный характер. Максимальный риск развития ДН имеют больные СД 1-го типа с декомпенсацией углеводного обмена спустя 3 года от дебюта заболевания, а больные СД 2-го типа — с момента диагностики заболевания [5].

Систематизация клинических форм ДН оказалась весьма сложной задачей, наиболее емкой и удобной среди них представляется классификация диабетического поражения ПНС, предложенная D.A. Greene, M.J. Brown (1987) [25]:

- I. Симметричная дистальная невропатия.
 1. Смешанная моторно-сенсорно-вегетативная невропатия.
 2. Преимущественно сенсорная невропатия:
 - а) с преимущественным поражением толстых волокон;
 - б) с поражением толстых и тонких волокон;
 - в) с преимущественным поражением тонких волокон.
 3. Преимущественно моторная невропатия.
 4. Преимущественно вегетативная невропатия.
- II. Симметричная проксимальная моторная невропатия.
- III. Локальные и множественные невропатии:
 1. Асимметричная проксимальная моторная невропатия.
 2. Невропатия черепных нервов.
 3. Мононевропатия межреберных нервов и другие мононевропатии.
 4. Туннельная невропатия.

Поражение «толстых» сенсорных волокон приводит к развитию безболевого формы сенсорной ДН, что клинически проявляется нарушением глубокой чувствительности, развитием сенситивной атаксии, снижением рефлексов, формированием артропатий и трофических нарушений. Поражение «тонких» сенсорных тонких волокон влечет за собой болевую форму сенсорной ДН, которая характеризуется нейропатической болью, парестезией и гипостезией в виде «носков» и «перчаток». Поражение вегетативных волокон опосредует развитие вегетативной ДН с развитием ортостатической гипотензии и тахикардии в покое (кардиоваскулярная форма), гастропареза (гастроинтестинальная

форма), дизурии и импотенции (урогенитальная форма), гипогидроза и других симптомов.

Заслуживает внимания классификация диабетического поражения ПНС, предложенная В. М. Прихожаном (1981) [26]:

- нарушение функции ЦНС при острых коматозных состояниях;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- подострые нарушения деятельности головного мозга при почечной недостаточности (уремии);
- неврозоподобные (психопатоподобные) состояния;
- диабетическая энцефалопатия;
- диабетическая миелопатия.

Диагноз ДН определяют клинически. Необходимо учитывать следующие критерии: 1) наличие сахарного диабета; 2) наличие симптомов и признаков поражения ПНС, наиболее часто — в виде симметричной дистальной сенсомоторной полиневропатии; 3) наличие хронической гипергликемии; 4) наличие диабетической ретинопатии или нефропатии; 5) отсутствие других неврологических заболеваний.

Больные могут быть недостаточно комплаентны. Несмотря на рекомендацию невролога они могут не обратиться к эндокринологу для подтверждения или исключения СД, но будут продолжать посещать невролога, поскольку основными жалобами будут оставаться боль, онемение или слабость в конечностях. План рутинного обследования при дифференциальной диагностике этиологии невропатии включает: 1) клинический анализ крови; 2) комплексное биохимическое исследование крови; 3) определение уровня глюкозы в крови; 4) определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови; 5) определение уровня витамина В₁₂ в крови [27–30]. Невролог должен хорошо ориентироваться в диагностических критериях СД и уметь определить этот диагноз (табл.) [5].

Важно помнить, что характерные для ДН жалобы отмечает только половина пациентов, у остальных заболевание протекает бессимптомно. По этой причине представляется чрезвычайно важным при первичном обращении пациента с подозрением на ДН детально описать неврологический статус, обратив особое внимание на наличие боли и нарушений болевой, температурной, вибрационной чувствительности; слабости и (или) атрофии мышц, угнетения сухожильных рефлексов;

расстройств деятельности сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, нарушения потоотделения и сексуальной функции.

В ряде случаев решающее значение в диагностике диабетического поражения ПНС приобретают результаты ЭНМГ. С точки зрения эндокринологов показанием для ЭНМГ является неэффективность стандартной терапии диабетической невропатии в течение 6 месяцев для выявления редко встречающихся форм поражения периферических нервов при СД или сопутствующей неврологической патологии. Однако с точки зрения нейрофизиолога решение таких задач в условиях практического здравоохранения может вызывать значительные затруднения.

Для диагностики типичной формы — диабетической сенсомоторной полиневропатии (ДСП) актуальны минимальные диагностические критерии (Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group) [6]:

1. Возможная ДСП: наличие симптомов (снижение чувствительности, нейропатическая боль, преимущественно в пальцах ног, в стопах или в ногах) или признаков (симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей, достоверное снижение или выпадение ахиллова рефлекса).
2. Вероятная ДСП: комбинация симптомов и признаков. Сочетание двух или более симптомов и признаков (нейропатическая боль, симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей, достоверное снижение или выпадение ахиллова рефлекса).
3. Подтвержденная ДСП: снижение скорости проведения импульсов, наличие одного или нескольких симптомов, наличие одного или нескольких признаков, указанных выше.

Вопросы разработки индивидуальной программы профилактики ДН, безусловно, в большей степени находятся в компетенции эндокринолога, который диагностирует СД и должен обеспечить мониторинг состояния нервной системы для своевременного обнаружения симптомов и признаков ДН. Важное значение при выполнении программы профилактики осложнений СД имеет приверженность больных к лечению. Последнее во многом зависит от сохранности когнитивных функций, которые у больных сахарным диабетом могут страдать на самых

ранних стадиях. Одни специалисты склонны рассматривать это как проявление диабетической энцефалопатии, описанной выше, другие — как проявление цереброваскулярной патологии в форме хронической ишемии головного мозга на фоне диабетических макроангиопатий — фактора раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза с поражением крупных и средних артерий. Поэтому важным направлением ведения больных сахарным диабетом является профилактика ЦВЗ, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения [5, 19–22].

Стратификация сердечно-сосудистого риска при СД имеет особенности. Использование шкалы SCORE, равно как и других шкал, служащих для оценки сердечно-сосудистого риска, не рекомендуется. Все больные СД, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), или имеющие признаки поражения органов-мишеней, или имеющие другие факторы риска (курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия), относятся к группе крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Большинство других больных СД (за исключением больных СД 1-го типа молодого возраста, не имеющих факторов риска) относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска. Основными задачами в плане профилактики ССЗ у больных СД являются модификация образа жизни и контроль факторов риска, среди которых специфическими для СД факторами риска развития инсульта считаются: 1) гипергликемия; 2) гипогликемия; 3) альбуминурия; 4) снижение скорости клубочковой фильтрации; 5) инсулинорезистентность. В диагностике ЦВЗ используют методы, общепринятые в неврологии. Профилактику макрососудистых осложнений у больных СД осуществляет эндокринолог. Целевой диапазон гликемии у больных с ЦВЗ окончательно не определен, однако, по общему мнению, при выборе схемы лечения следует избегать гипогликемий, как острых, провоцирующих развитие нарушений сердечного ритма, так и хронических, повышающих риск развития когнитивных расстройств. Рекомендованы: 1) здоровый образ жизни (отказ от курения, регулярная физическая активность); 2) снижение массы тела; коррекция АД (целевой уровень систолического АД > 120 и ≤ 140 , диастолического АД > 70 и ≤ 85 мм рт. ст.; 3) коррекция дислипидемии;

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)

Таблица

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	$< 5,6$	$< 6,1$
Через 2 часа после ПГТТ	$< 7,8$	$< 7,8$
Сахарный диабет		
Натощак**	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ**	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Случайное определение***	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется)	$< 6,1$	$< 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 7,8$ и $< 11,1$	$\geq 7,8$ и $< 11,1$
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	$\geq 5,6$ и $< 6,1$	$\geq 6,1$ и $< 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	$< 7,8$	$< 7,8$
Норма у беременных		
Натощак		$< 5,1$
Через 1 час после ПГТТ		$< 10,0$
Через 2 часа после ПГТТ		$< 8,5$
Гестационный сахарный диабет		
Натощак		$\geq 5,1$ и $< 7,0$
Через 1 час после ПГТТ		$\geq 10,0$
Через 2 часа после ПГТТ		$\geq 8,5$ и $< 11,1$

Примечание. * Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы; ** диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами, диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии; *** при наличии классических симптомов гипергликемии. Натощак — означает уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов. Случайное — означает уровень глюкозы крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест. Проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза. Цитируется по [5].

4) профилактика гиперкоагуляции и тромбоза. Если ОНМК у больных СД все-таки случилось, во многих случаях необходимо изменить характер сахароснижающей терапии. Показаниями к инсулинотерапии у больных с ОНМК являются: 1) любая степень нарушения сознания; 2) дисфагия; 3) парентеральное питание, питание через зонд; 4) стойкое повышение уровня гликемии ≥ 10 ммоль/л [5].

Важным направлением в тактике ведения больных СД является учет коморбидных состояний, возможных побочных эффектов препаратов, которые могут быть назначены по поводу других состояний и могут отрицательно сказаться на эффективности лечения СД.

Успешность профилактики и лечения диабетической невропатии во мно-

гом зависит от эффективности лечения сахарного диабета и складывается из нескольких направлений. С точки зрения многих экспертов, коррекция гликемии назначением сахароснижающих препаратов — это единственный способ адекватного лечения сахарного диабета и профилактики, сдерживания и даже обратного развития диабетической невропатии. При этом основой успешного лечения ДН считают достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена [2, 5, 6].

Вопрос о патогенетическом лечении и иных возможностях профилактики ДН другими препаратами широко обсуждается в литературе. Высказывают точку зрения о том, что даже адекватная сахароснижающая,

в том числе инсулинотерапия, не всегда гарантирует положительный результат в плане профилактики ДН или ее прогрессирования. Отмечают положительный эффект от назначения тиазидов, витаминов группы В и других препаратов. Однако большинство зарубежных авторов склонны считать, что других, помимо сахароснижающих, средств с достоверно доказанным эффектом для профилактики и лечения ДН не существует [11, 13, 25, 31–33].

Второе направление служит купированию нейропатической боли, препаратами выбора являются антидепрессанты (венлафаксин, дулоксетин) или антиконвульсанты (прегабалин, габапентин). Одновременное назначение этих препаратов из разных групп вполне допустимо и нередко целесообразно, поскольку антиконвульсанты могут нивелировать нежелательные явления, обусловленные эффектами антидепрессантов. Важным является: 1) назначение точно рассчитанной адекватной терапевтической суточной и разовой дозы; 2) достаточная длительность курса — не менее 6 месяцев; 3) правильная кратность применения препаратов. Использование опиоидов для лечения болевых синдромов при ДН в РФ рекомендуют только при отсутствии эффекта от других препаратов [34–36].

Третье направление имеет целью устранение факторов риска развития как неврологических осложнений непосредственно сахарного диабета, так и ЦВЗ, опосредованных прогрессированием диабетических макроангиопатий. Его реализация регламентирована соответствующими «Порядками оказания медицинской помощи...», принятыми в нашей стране. Комплексный подход в лечении больных СД позволяет обеспечить независимость пациентов в повседневной жизни и отсрочить развитие инвалидизирующих осложнений. ■

Литература

1. Всемирный день борьбы с диабетом. Резолюция 61/225, принятая Генеральной Ассамблеей ООН 20 декабря 2006 года. <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N06/507/89/PDF/N0650789.pdf?OpenElement> (дата обращения: 28.03.2017).
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas> (дата обращения: 28.03.2017).
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Видулова О. К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015; 18 (3): 5–23.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016; 19 (3): 104–112.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. 2017; 20 (1 S): 112 с.
6. Tesfaye S. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. 2010; 33 (10): 2285–2293.
7. Балаболкин М. И., Кремская В. М. Диабетическая невропатия // Журнал неврологии и психиатрии. 2000; 10: 57–64.
8. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. М., 2011; 480 с.
9. Шишкова В. Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом // Consilium medicum. Неврология и ревматология. 2010; 1: 36–43.
10. Румянцева С. А., Ступин В. А. Современная стратегия комплексной терапии сосудистых и неврологических осложнений сахарного диабета // Атмосфера. Нервные болезни. 2010; 3: 38–43.
11. Deli G. et al. Diabetic neuropathies: diagnosis and management // Neuroendocrinology. 2013; 98: 267–280.
12. Malone J. I. Diabetic central neuropathy: CNS damage related to hyperglycemia // Diabetes. 2016; 65: 355–357.
13. Quan D. Diabetic Neuropathy. Medscape. Updated: Mar 06, 2017. <http://emedicine.medscape.com/article/1170337-overview#showall> (дата обращения: 28.03.2017).
14. Баринев А. Н. Неврологические осложнения сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012; 5: 28–34.
15. Воробьева А. А., Антонова К. В. Диабетическая невропатия: состояние проблемы, перспективы // РМЖ. 2016; 24: 1639–1642.
16. Данилов А. Б. Клиника, диагностика и патогенез периферической вегетативной недостаточности у больных сахарным диабетом 1-го типа. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 161 с.
17. Котов С. В., Рудакова И. Г. Клиника и диагностика диабетической автономной нейропатии // Врач. 2000; 1: 23–24.
18. Rapid screening for diabetic neuropathy. Diabetes Canada. <http://guidelines.diabetes.ca/Browse/Appendices/Appendix8> (дата обращения: 28.03.2017).
19. Есин Р. Г. и соавт. Диабетическая энцефалопатия: патогенез, клинические проявления, подходы к терапии // Клиницист. 2012; 3–4: 33–38.
20. Котов С. В., Рудакова И. Г., Исакова Е. В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клиника и лечение // Неврологический журнал. 2001; 3: 35–37.
21. Строков И. А., Захаров В. В., Строков К. И. Диабетическая энцефалопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4 (2 S): 30–40.
22. Фурсов А. А., Машенко Е. А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете у лиц пожилого возраста // Архив внутренней медицины. 2014; 4 (18): 26–31.
23. Данилова Л. И., Ярошевич Н. А. Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии. Минск, 2009; 67 с.
24. Воробьева А. А. Диабетическая невропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения // РМЖ. 2009; 11: 748.
25. Greene D. A., Brown M. J. Diabetic polyneuropathy // Semin Neurol. 1987; 7 (1): 18–29.
26. Прихожан В. М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). М., 1981; 296 с.
27. Azhary H. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management // American Family Physician. 2010; 81: 887–892.
28. Bril V., Perkins B., Toth C. Neuropathy // Can J Diabetes. 2013; 37: S142–S144.
29. Poncelet A. N. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy // Am Fam Physician. 1998; 57 (4): 755764.
30. Ситкали И. В., Колоколов О. В., Фисун А. В. Болевые синдромы при полиневропатии: дифференцированный подход к диагностике и лечению // Лечащий Врач. 2016; 11: 82–87.
31. Алифирова В. М., Цыренжапова Р. Б., Столярова В. А. Современные подходы в ранней диагностике диабетической нейропатии // Сибирский медицинский журнал. 2011; 26 (4): 28–35.
32. Войчик Э. А., Рогова Л. А. Диабетическая невропатия: возможности диагностики и лечения // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2011; 3: 38–45.
33. Тириков И. В. Диабетическая полинейропатия (факторы риска, прогнозирование развития, варианты клинического течения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2012; 22 с.
34. Bril V. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy // Neurology. 2011; 76 (20): 1758–1765.
35. Ponirakis G. NerveCheck: An inexpensive quantitative sensory testing device for patients with diabetic neuropathy // Diabetes Res Clin Pract. 2016; 113: 101–107.
36. Редькин Ю. А. Современные алгоритмы лечения болевой формы дистальной диабетической нейропатии // РМЖ. 2017; 1: 14–18.

Особенности патогенеза и терапии больных акне

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные о хроническом мультифакториальном дерматозе акне, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез. Приводятся патогенетические и триггерные факторы, способствующие возникновению и ухудшению клинической симптоматики заболевания.

Ключевые слова: акне, патогенез, триггерные факторы, критерии диагностики, варианты терапии.

Abstract. The article provides data on the chronic multifactorial dermatosis acne, in whose pathogenesis a great role belongs to genetically determined hyperandrogenism and genetically determined type of secretion of the sebaceous glands. Pathogenic and trigger factors that contribute to the emergence and worsening of the clinical symptoms of the disease are given.

Keywords: acne, pathogenesis, trigger factors, diagnostic criteria, treatment options.

Акне — это мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез [1]. Заболевание встречается очень часто, по данным J. Leyden, акне страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% лиц в возрасте от 25 до 34 лет и 3% лиц в возрасте от 35 до 44 лет [1]. Пик заболевания падает на период полового созревания (14–16 лет), высыпания продолжаются, как правило, до 20–25 лет. Вульгарные акне являются ранним симптомом периода полового созревания, в особенности когда воспалительные акне появляются в средней части лица; у очень молодых подростков самым частым проявлением болезни являются комедоны, воспалительные акне встречаются редко. У девочек акне появляются несколько раньше, чем у мальчиков; появление акне предшествует началу менструального периода более чем за год. Самое большое количество больных наблюдается в среднем и позднем подростковом периоде. В возрасте между 20 и 25 годами вульгарные акне начинают постепенно исчезать, у 7–17% пациентов акне отмечаются после 25 лет, причем в этих случаях преобладают женщины с физиологическими акне. В последнее время количество женщин, страдающих акне, уменьшилось, что связывается с употреблением пероральных противозачаточных средств. В то же время увеличилось количество больных, у которых акне впервые появляются в более позднем возрасте (старше 25 лет, а у некоторых пациентов существуют до 30–40 лет). В некоторых случаях акне бывают семейным заболеванием [2].

Патогенез акне

Современное понимание патогенеза акне постоянно развивается. Основными патогенетическими факторами, которые играют важную роль в развитии акне, являются: фолликулярная гиперкератинизация; микробная колонизация бактериями *P. acnes*; гиперпродукция сальных желез; сложные воспалительные механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Кроме того, исследования показали, что нейроэндокринные регуляторные механизмы, диеты, генетические и негенетические факторы могут внести свой вклад в многофакторный процесс патогенеза акне [3]. Провоспалительные факторы, такие как интер-

лейкины (ИЛ-1a, ИЛ-1b и ИЛ-8), ФНО-α, воздействуя на стенку сально-волосного фолликула, активируют процессы кератинизации, внося существенный вклад в реализацию второго фактора патогенеза акне — фолликулярного гиперкератоза. Концентрация ИЛ-1a в области открытых комедонов в 1000 раз превышает таковую на участках здоровой кожи [4, 5]. ИЛ-1a активирует процессы гиперкератоза путем прямой стимуляции рецепторов на кератиноцитах и повышения высвобождения других биологически активных молекул, например сосудистого эндотелиального фактора роста и белка, связывающего ретиноевую кислоту. Кроме того, установлено, что *P. acnes* продуцируют вазоактивные амины, подобные гистамину, усиливающие воспаление. Провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу, в результате чего из арахидоновой кислоты образуется главный медиатор воспаления — лейкотриен В₄, который стимулирует клетки Лангерганса, нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты и эозинофилы с последующим высвобождением ими гидролитических ферментов и оксида азота. Разрушение стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму обуславливает картину воспаления, что проявляется в виде папул, пустул, узлов и кист. Выделяют четыре основных звена патогенеза акне: увеличение продукции кожного сала; избыточный фолликулярный гиперкератоз; размножение *P. acnes*; воспаление. Воспаление при акне первично и предшествует фолликулярному гиперкератозу, а *P. acnes* принимают активное участие в формировании микрокомедонов [1].

Наследственная предрасположенность имеет немаловажное значение в возникновении вульгарных акне, тяжести их течения, локализации, распространенности и чувствительности к терапии. По данным немецких дерматологов, у 45% школьников, имеющих вульгарные акне, один или оба родителя также отмечали у себя акне, в то же время вульгарные акне наблюдались только у 8% школьников, родители которых не имели акне. Наследственная предрасположенность к появлению вульгарных акне подтверждена также генетическими исследованиями близнецов.

Себорея

В настоящее время накоплено много данных о том, что кожное сало играет важную роль в развитии комедонов: оно обладает комедоногенным действием, вызывает воспалительную реакцию при введении в кожу; акне в основном возникают в период полового созревания, когда происходит максимальное развитие сальных желез; препараты, снижающие функцию сальных желез (антиандрогенные,

¹ Контактная информация: yulizadoc@hotmail.com

эстрогены, системные ретиноиды), оказывают терапевтический эффект при акне. Свободные жирные кислоты, образующиеся из триглицеридов кожного сала под влиянием микробных липаз *P. acnes*, играют важную роль в развитии воспалительных акне. Эти кислоты усиливают скопление *P. acnes* в волосяных фолликулах, способствуют возникновению воспалительной реакции и могут быть комедогенными. Кроме того, существенную роль в патогенезе акне играет линолевая кислота (незаменимая ненасыщенная кислота). Установлено, что у больных вульгарными акне количество этой кислоты в кожном сале значительно снижено, но оно возвращается к норме при разрешении акне после лечения изотретиноином и антиандрогенами. Низкое содержание линолевой кислоты в кожном сале может способствовать возникновению гиперпролиферации фолликулярных кератиноцитов и продукции провоспалительных цитокинов. Высказана теория о том, что недостаток линолевой кислоты при повышенной секреции кожного сала свидетельствует о дефиците незаменимых жирных кислот в эпителии фолликулов и, возможно, является одной из причин гиперкератоза.

Формирование комедонов

Нарушение кератинизации волосяного фолликула играет основную роль в формировании первичного морфологического элемента кожной сыпи при вульгарных акне — микрокомедона. Возникает гиперкератоз устья волосяного фолликула, который приводит к образованию роговой пробки, закупоривающей устье фолликула. Под этой пробкой в волосяном фолликуле накапливаются роговые массы, кожное сало и бактерии, что приводит к истончению фолликула и атрофии сальной железы. Микрокомедон вначале может гистологически проявляться как фолликулит, а клинически — как микроакне. Отмечается корреляция между тяжестью акне и количеством и размерами комедонов. Факторами, усиливающими гиперпролиферацию фолликулярных кератиноцитов, являются компоненты кожного сала, андрогены, продукция местных цитокинов и бактерии. Фолликулярный гиперкератоз может быть или следствием уменьшения концентрации линолевой кислоты, или иммунологического влияния, обусловленного интерлейкином-1. Интерлейкин-1 способствует развитию гиперпролиферации фолликулярных кератиноцитов и формированию микрокомедонов. Антагонисты ИЛ-1 ингибируют формирование микрокомедонов.

Микрофлора волосяного фолликула

С поверхности кожи и устьев сально-волосяных фолликулов выделены три вида бактерий: анаэробные плеоморфные дифтероиды *Propionibacterium: P. acnes, P. granulosum* и *P. avidum*, *Staphylococcus epidermidis* и *Malassezia furfur*. Основное значение в развитии вульгарных акне имеют *P. acnes*, количество которых у больных акне резко увеличивается; в меньшей степени на образование акне влияет *P. granulosum*. Клеточная стенка *P. acnes* содержит углеводороды, которые стимулируют образование антител. У пациентов с тяжелыми вульгарными акне наблюдается большое количество этих антител. Антитела против *P. acnes* усиливают воспалительный ответ за счет активации комплемента, вызывая каскад провоспалительных веществ. *P. acnes* генерируют Т-клеточный иммунный ответ, выделяют хемотаксический фактор, который активирует проникновение нейтрофильных лейкоцитов в фолликул. Дополнительно *P. acnes* стимулируют нарушение регуляции цитокинов путем присоединения к Toll-like-рецептору-2 моноцитов и полинуклеаров, располагающихся вокруг сально-волосяных фолликулов. Результатом этого является выделение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1, 8, 12, и фактора некроза опухоли. *Malassezia furfur* и *Staphylococcus epidermidis* принимают активное участие в липолизе эстерифицированных жирных кислот с образованием свободных жирных кислот, усиливающих воспалительную реакцию. У больных

акне в сыворотке крови отмечается увеличение циркулирующих антител к *P. acnes*, что свидетельствует о роли общего иммунного статуса организма человека в патогенезе болезней.

Андрогенные гормоны

Андрогенные гормоны имеют определенное значение в развитии вульгарных акне, в особенности у женщин среднего возраста с резистентными к терапии акне. Деятельность сальных желез преимущественно регулируется андрогенными гормонами гонадального или надпочечного происхождения. Дигидротестостерон является potentным андрогеном, который может играть важную роль в развитии акне. Дегидроэпиандростерон и андростендион, слабopotentные андрогены, образующиеся в надпочечниках, превращаются в более potentный тестостерон под действием ферментов 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы, 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы. Фермент 5 α -редуктаза в свою очередь трансформирует тестостерон в дигидротестостерон. Все эти ферменты в повышенном количестве находятся в сально-волосяных фолликулах. У мужчин и женщин с акне в плазме крови обнаружен повышенный уровень общих андрогенов, у женщин — свободного тестостерона, 4-андростендиона, у мужчин и женщин — дегидроэпиандростерона сульфата. Установлено также снижение связывающего половые гормоны глобулина. Свидетельством повышения уровня тканевых андрогенов у больных акне является также повышенный уровень в плазме дигидротестостерона и 3 α -андростендиола глюкуронида. Тем не менее научно обоснованного доказательства влияния эндокринного статуса на развитие вульгарных акне не установлено. У многих пациентов с акне гормональные нарушения не выявляются. Необходимо иметь в виду, что у женщин источниками гиперпродукции андрогенов могут быть надпочечники и яичники. Перед исследованием гормонов прежде всего необходимо тщательное анамнестическое и клиническое обследование пациентки. Усиливать развитие акне могут различные агенты: анаболические препараты, гонадотропины, кортикостероиды и аденокортикотропный гормон, а также эмоциональные стрессы. Как уже упоминалось, у большинства пациентов вульгарные акне начинаются постепенно в возрасте полового созревания. Неонатальные акне (в возрасте около 2 недель) и детские акне (в возрасте 3–6 месяцев) встречаются редко.

Другая этиология

При внезапном появлении акне следует обследовать пациента для исключения другой этиологии. У больных с острым началом и мономорфной клинической картиной следует тщательно исключать медикаментозный характер акнеформной сыпи. Наиболее частыми медикаментами, вызывающими акне, являются анаболические стероиды, кортикостероиды, кортикотропин, фенитоин, литий, изониазид, комплекс витаминов В, галогены и некоторые химиотерапевтические средства.

У женщин, страдающих акне, необходимо думать об гиперандрогенизме при тяжелом течении, внезапном начале или сочетании акне с гирсутизмом или нарушениями менструального цикла. Большую необходимо спросить о частоте и характере менструации и обострениях акне в связи с изменениями месячных. Гиперандрогенизм является также причиной огрубения голоса, уменьшения либидо и гирсутизма. Нередко у этих женщин выявляется поликистоз яичников. Большинство женщин с акне не имеют клинических проявлений поликистоза, которые заключаются в гирсутизме, бесплодии и нерегулярных месячных. У пациенток с поликистозом может выявляться высокий уровень сывороточного тестостерона (150–200 ng/dl) и увеличение соотношения лютеинизирующего/фолликулостимулирующего гормонов (в соотношении > 2–3).

Иногда причиной стойких вульгарных акне является поздно возникающая гиперплазия надпочечников, обусловленная частичной недостаточностью 21-гидроксилазы. Это заболевание иногда бывает причиной серьезных акне у мальчиков.

Поскольку доказано значение гормонов в развитии акне, внезапное появление акне у взрослого человека должно быть поводом для его обследования на скрытые болезни гипофизарно-половой или гипофизарно-адреналовой системы. Скрининговыми тестами для исключения вирилизирующих опухолей яичников являются определение уровня сывороточного дегидроэпиандростерона-сульфата (DHEAS) и тестостерона, которые рекомендуется производить за две недели до начала месячных. Уровень DHEAS может быть очень высоким при опухолях надпочечников (> 7000 ng/ml), высоким при врожденной гиперплазии надпочечников (4000–8000 ng/ml), при опухолях яичников — выше 200 ng/dl. У многих пациентов с поздней врожденной гиперплазией надпочечников уровень DHEAS бывает нормальным.

Показаниями для эндокринологического обследования женщин, страдающих вульгарными акне, могут быть:

- внезапное появление тяжелых акне у взрослых женщин;
- резистентность акне к общепринятой терапии, особенно при наличии у женщин гирсутизма, нарушений менструального цикла, признаков гиперандрогении;
- очень резкое обострение процесса через короткое время после начала терапии изотретиноином.

У больных акне в начальной стадии воспаления провоспалительные агенты, в особенности Т-хелперы, проникают через стенку фолликула в дерму. Бактерии не являются прямой причиной воспаления в дерме, но они продуцируют биологически активные медиаторы воспаления. В развитой стадии воспаление в области акне представляет собой классическое проявление иммунологической реакции IV типа. Точные антигены, вызывающие этот тип иммунного воспаления, не выяснены. Их источниками могут быть *P. acnes*, которые выделяют ферменты, включая липазу, фосфатазы и гиалуронидазу, цитокины, простагландины, кератиноциты волосяного фолликула, выделяющие интерлейкины (включая ИЛ-1, ИЛ-3 и фактор некроза опухоли), и сальные железы, выделяющие лейкотриен B₄ [2, 4].

Факторы, влияющие на течение акне:

- *Стрессы* могут усиливать тяжесть течения и приводить к возникновению новых акне. В свою очередь акне сами по себе вызывают стресс, и их выдавливание ухудшает внешний вид человека. Это особенно отчетливо проявляется у молодых женщин, страдающих эксфолированными акне. Опросы большого количества пациентов, страдающих акне, показали, что многие из них испытывают чувство стыда (70%), смущения и беспокойства (63%), неуверенности (67%), ухудшение социальных контактов (57%) и имеют значительные проблемы с устройством на работу. Тяжелые акне могут быть причиной гнева и беспокойства.
- *Диета* не оказывает существенного влияния на развитие и тяжесть акне, однако фактором, предрасполагающим к развитию акне, может быть потребление цельного молока. Ограничение легкоусвояемых углеводов, ненасыщенных жиров и трансжиров дает также положительные результаты.
- *Предменструальные обострения*. Около 70% женщин отмечают обострение воспалительных явлений за 2–7 дня до месячных. Возможно, это связано с изменением гидратации эпителия фолликулов в предменструальном периоде. Прогестерон и эстрогены обладают провоспалительным действием на вульгарные акне.
- *Потливость*. 15% пациентов отметили негативное влияние влажности на течение заболевания, в особенности в тех случаях, когда человек живет во влажной теплой среде.
- *Ультрафиолетовое облучение*. У многих пациентов и врачей имеется убежденность о положительном влиянии солнечного света на акне. Научных доказательств этому нет; возможно, улучшение объясняется психологическим действием загара. Искусственная ультрафиолетовая радиация (УФЛ-

В, ПУВА) нередко усиливает комедогенность кожного сала и развитие акне.

- *Профессии*. Приготовление пищи и паровая чистка могут усиливать гидратацию рогового слоя фолликулов и вызывать угри. Работа с галогенизированными углеводородами может быть причиной хлоракне.
- *Курение* отрицательно сказывается на течении акне.

Диагноз акне основывается на данных клинической картины. При проведении обследования следует учитывать системные признаки гиперандрогении (нерегулярный менструальный цикл, гипертрофия клитора и изменение вторичных половых признаков), а также позднее менархе. Резистентные к терапии формы акне могут свидетельствовать о наличии таких эндокринных расстройств, как синдром поликистоза яичников, гиперплазия гипофиза или вирилизирующие опухоли, в связи с чем при обследовании необходимо учитывать такие симптомы, как аменорея, гиперменорея, олигоменорея, бесплодие и метаболический синдром. При акне среднего детского возраста показано обследование для исключения врожденной гиперплазии надпочечников и андрогенпродуцирующих опухолей. У больных акне возможно проведение следующих лабораторных исследований: определение уровня свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона; проведение теста на толерантность к глюкозе. По показаниям назначаются консультации других специалистов: эндокринологов или гинекологов-эндокринологов [1].

Терапия акне

Выбор терапии зависит от тяжести и распространенности акне. Лечение должно начинаться с обучения пациента, с которым необходимо обсудить причины акне, цели и результаты лечения (включая ожидания пациента). До назначения лечебных процедур необходимы детальное изучение анамнеза болезни, оценка типа акне, тяжести акне, психологического эффекта болезни. Пациенты с легкими акне нуждаются только в наружной терапии; с умеренными акне должны получать общую и наружную терапию; пациентам с тяжелыми акне, как правило, показано лечение изотретиноином. Тяжесть акне должна оцениваться не только с позиции распространенности воспалительного процесса, но и наличия рубцов и психологического состояния больного и эффективности предыдущей терапии. Наличие акне у родственников может влиять на выбор метода терапии.

Наружная терапия показана больным с легкими или умеренно выраженными вульгарными акне. Она может проводиться одним препаратом или комбинацией препаратов. Ретиноиды являются препаратами выбора для лечения комедонов. При умеренно выраженном воспалении рекомендуется применять наружные ретиноиды вечером, а противовоспалительные средства утром. При умеренно выраженных и тяжелых акне наружную терапию, особенно ретиноидами, следует сочетать с общей терапией антибиотиками. Наружную поддерживающую терапию следует проводить после окончания общей антибиотикотерапии.

Очищение кожи у пациентов с акне должно быть щадящим. Предпочтительнее умывать лицо с использованием мягких моющих средств два раза в день с последующим нанесением средств для наружной терапии акне. Использование мыла и других обезжиривающих средств приводит к повышению pH, нарушает липидный барьер кожи и усиливает раздражающее действие многих наружных средств для терапии акне. Использование синтетических моющих средств (детергентов) позволяет очищать кожу без нарушения нормального pH. Эффект антибактериальных мыл, например, содержащих триклозан, является проблематичным, может приводить к ингибированию грамположительных

кокков, но способствует увеличению грамотрицательной флоры. Препараты бензоилпероксида и салициловой кислоты целесообразно использовать для очищения кожи спины.

Наиболее распространенными препаратами, применяемыми в настоящее время для терапии вульгарных акне, являются бензоилпероксид, ретиноиды, антибиотики и азелаиновая кислота (в виде монотерапии или в комбинациях). При воспалительных акне показаны бензоилпероксид, антибиотики и азелаиновая кислота. Поскольку образование микрокомедонов является основной причиной формирования акне, наружное лечение ретиноидами рекомендуют проводить всем без исключения больным с акне.

Мероприятия, направленные на устранение нарушения кератинизации фолликулов

Ретиноиды для наружного применения в настоящее время являются препаратами выбора для лечения преимущественно невоспалительных акне, особенно микрокомедонов (считается, однако, что эти препараты обладают наиболее активным комедонолитическим действием и поэтому их следует назначать всем больным с акне). Различные наружные препараты ретиноидов имеют приблизительно одинаковые терапевтические свойства. При вульгарных акне они обладают как комедонолитическим, так и противовоспалительным эффектом. Применение средств, содержащих ретиноиды, может приводить к раздражению кожи. Чтобы избежать этого, рекомендуют в течение первых недель использовать ретиноиды на ночь в альтернативном режиме (через день). Пациенты должны быть предупреждены о фототоксичном действии ретиноидов. Больные со смешанными высыпаниями (комедонами и воспалительными акне) и даже с преимущественно воспалительными акне должны получать антикомедоновую терапию на ночь и противовоспалительную терапию утром, поскольку микрокомедоны и комедоны являются центральной и ранней причиной большинства воспалительных поражений. Назначать препараты во время беременности и при кормлении грудью не следует. Многие пациенты нуждаются в наружной терапии в течение многих лет. Важно также указать пациенту, что наружное лечение, особенно на туловище и лице, необходимо проводить постоянно, а не только в период появления воспалительных акне. Причиной этого является наличие у пациентов микрокомедонов на внешне здоровой коже даже в период ремиссии.

Азелаиновая кислота уменьшает комедоны путем нормализации терминальной дифференцировки кератиноцитов в устье фолликула. Показана при невоспалительных комедонах, а также при воспалительных акне, в том числе тяжелых формах. Перед применением крема азелаиновой кислоты рекомендуется тщательно очистить кожу мягкими очищающими средствами и чистой водой. Препарат применяют 2 раза в день, покрывая им всю поверхность лица, а также, при необходимости, кожу области шеи и верхней части груди. В первые 2–4 недели могут появляться преходящее раздражение кожи, шелушение, жжение, зуд. Продолжительность лечения от 4 недель до 3–4 месяцев. Переносимость препарата обычно хорошая (редко наблюдаются зуд, жжение, раздражение кожи, фотосенсибилизация).

Бензоилпероксид является поверхностно действующим антибактериальным агентом, уменьшающим количество *P. acnes* за счет выделения кислорода и уменьшения гидролиза гидролаз, быстро уменьшает количество *P. acnes* в устьях волосяных фолликулов и на поверхности кожи. Он также уменьшает количество воспалительных и невоспалительных элементов сыпи, но не влияет на себорею. Резистентность микробов к бензоилпероксиду не развивается. С осторожностью следует применять при атопии. Препараты бензоилпероксида обладают отбеливающим действием, могут раздражать кожу, иногда возникает сенсибилизация. Назначать препарат во время беременности и при кормлении грудью не следует.

Антибиотики

При остром высыпании папулезных и пустулезных акне уместно наружное или общее назначение антибиотиков. Преимущество наружного назначения антибиотиков заключается в том, что создается высокая доза препарата в коже и исключаются такие побочные влияния, как развитие вагинального кандидоза и поражение желудочно-кишечного тракта. Наружное лечение антибиотиками, к сожалению, приводит к появлению резистентных штаммов *P. acnes*. Помимо антибактериального действия, антибиотики при акне вызывают противовоспалительный эффект. Препараты цинка обладают антибактериальным действием, угнетают активность липазы пропионибактерий, нормализуют метаболизм эпидермиса.

Общее лечение показано следующим группам пациентов: с умеренно выраженными и тяжелыми формами акне, при наличии у пациента выраженной депрессии, при дисморфофобии, при наличии рубцов или у больных, имеющих склонность к их возникновению. При подозрении на возможность развития вторичной пигментации, которая после разрешения воспалительных акне исчезает крайне медленно, необходимо обязательно назначать общую терапию. Общую терапию антибиотиками назначают при обильном высыпании акне, особенно пустулезных, флегмонозных, индуративных, а также при отсутствии должного эффекта от наружного лечения. Считается, что для оценки эффективности общего лечения требуется 6–8 недель. Начинать лечение следует с высоких доз, которые необходимо снижать по достижении клинического эффекта с общей длительностью терапии не более 8 недель. Изотретиноин является наиболее эффективным средством при тяжелом течении вульгарных акне. При назначении изотретиноина внутрь резко уменьшаются продукция кожного сала и комедоногенез, колонизация поверхности кожи и устьев сально-волосяных фолликулов *P. acnes*. Он также обладает противовоспалительным действием. Значительное уменьшение уровня кожного сала отмечается уже через 2 недели после приема препарата. Гистологически сальные железы резко уменьшаются в размерах, и индивидуальные себоциты становятся неразличимыми, в них исчезают характерные цитоплазматические скопления липидов кожного сала. Изотретиноин назначают в дозе 0,5 мг на кг массы тела перорально, кумулятивная доза — в диапазоне от 120 мг до 150 мг на кг массы тела, длительность лечения зависит от тяжести процесса и переносимости препарата и составляет от 16 до 24 недель. Основными показаниями для назначения изотретиноина для перорального приема являются тяжелые формы акне (узловатые, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающиеся другим видам терапии; акне в сочетании с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания; склонность к заживлению акне с образованием рубцов.

Гормональное лечение

Гормональное лечение показано тогда, когда стандартные схемы лечения антибиотиками неэффективны, когда требуются контроль менструального цикла или контрацепция и требуется лечение акне, и когда невозможно провести системную терапию изотретиноином. Наружная терапия должна учитывать режим гормональной терапии. Целью гормональной терапии является нейтрализация действия андрогенов на функцию сальных желез. Этого эффекта можно добиться антиандрогенами или агентами, приводящими к уменьшению продукции андрогенов яичниками или надпочечниками. Все эти цели достигаются назначением оральных контрацептивов, глюкокортико-стероидов или агонистов гонадотропин-выделяющего гормона. Назначение гормональной терапии иногда оказывается эффективным у женщин при отсутствии лабораторных данных, свидетельствующих о гормональных нарушениях. Гормональная терапия показана женщинам с акне при нарушениях менструального цикла, наличии

пирсутизма, андрогенной алопеции. У этих пациенток хороший эффект от гормональной терапии отмечается даже при нормальных лабораторных показателях. Потенциальными кандидатами для гормональной терапии являются женщины с синдромом поликистоза яичников, поздней гиперплазией надпочечников, тяжелыми акне, возникшими в пожилом возрасте, которые не поддаются другим наружным и системным методам лечения, включая изотретиноин. Особенно хороший эффект от гормональной терапии получается при акне, первично локализующихся в нижней части лица и на шее, а также характеризующихся глубокими болезненными плохо поддающимися терапии, склонными к нагноению узлами. В настоящее время гормональная терапия является эффективным методом лечения и показана женщинам с выраженной себореей, андрогенетической алопецией, САНА-синдромом, с поздним началом акне и с гиперандрогенизмом овариального или надпочечникового происхождения. Лечение проводится после консультации эндокринолога или гинеколога-эндокринолога [2, 6–11].

Прогноз у больных вульгарными акне благоприятный. Осложнения в виде рубцов могут быть сведены до минимума при правильном лечении, существует также ряд косметических методов ликвидации рубцов: пилинг, дермабразия. У большинства пациентов появление акне прекращается к началу 20-летнего возраста, в некоторых случаях они продолжают появляться после 30 и 40 лет. Установлено, что женщины в предпубертатном периоде, имеющие комедоны или повышенный уровень дегидроэпиандростерона-сульфата, склонны к тяжелому и продолжительному течению вульгарных акне.

Таким образом, акне является хроническим воспалительным заболеванием и применение современных высокоэффективных средств позволяет успешно проводить патогенетически обосно-

ванную терапию больных. Правильный выбор методов терапии, зависящий от индивидуальных особенностей пациента, повышает эффективность лечения, позволяет добиться наилучших результатов, приводит к стойкой ремиссии и, следовательно, позволяет существенно улучшить качество жизни этих больных. ■

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016. 768 с.
2. Родионов А. Н. Чувствительная и резистентная кожа. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. СПб: Наука и Техника. 2011. С. 70–105.
3. Zaenglein A. L., Emphaty A. L., Chassard B. Y. et al. Recommendations for the treatment of acne // Journal of the American Academy of Dermatology. 2016. Vol. 74. Is. 5. P. 945–973.
4. Юсупова Л. А. Иммунопатология хронических дерматозов. Казань: Участок ротаторной печати НБ КГМА. 2017. 108 с.
5. Webster G. F., Graber E. M. Antibiotic treatment for acne vulgaris // Semin Cutan Med Surg. 2008; 27 (3): 183–187.
6. Kircik L. H. Doxycycline and minocycline for the management of acne: a review of efficacy and safety with emphasis on clinical implications // J Drugs Dermatol. 2010; 9 (11): 1407–1411.
7. Патогенез акне. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.cbh-beauty.ru/stajch/ak/cureakne/patogenakne/>.
8. Вульгарные угри. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://soveti-ot-pryshei.ru/tips/vulgarnye-foto.html>.
9. Родионов А. Н. Лечение угревой сыпи. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://unionclinic.ru/dermatologiya/acnevulgaris>.
10. Eichenfield L. F., Krakowski A. C., Piggott C. et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Pediatrics 2013; 131: 163–186.
11. Eichenfield L. F., Fowler J. F. Jr, Friedlander S. F. et al. Diagnosis and evaluation of acne. Semin Cutan Med Surg 2010; 29 (2 Suppl 1): 5–8.



Посвящается 120-летию со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Реклама 16+

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Алкаптонурический охроноз в практике травматолога-ортопеда (случай из практики)

Л. Г. Григоричева*,¹, кандидат медицинских наук

А. Г. Золовкина*, кандидат медицинских наук

Е. А. Супрун*

Д. А. Джухаев*

М. Н. Лобанов*, кандидат медицинских наук

А. М. Авдалян**, доктор медицинских наук

* ФГБУ ФЦТОЭ МЗ РФ, Барнаул

** КГБУЗ АКОД, Барнаул

Резюме. Охроноз — синдром, наблюдающийся при алкаптонурии, проявляющийся окрашиванием соединительной ткани в коричневый или сине-черный цвет полимерами гомогентизиновой кислоты. Накопление пигмента приводит к развитию вторичных артропатий. Представлен случай наблюдения и оперативного лечения дегенеративного гонартроза у 56-летнего мужчины с семейным анамнезом алкаптонурического охроноза.

Ключевые слова: охроноз, алкаптонурия, остеоартроз, эндопротезирование.

Abstract. Ochronosis is a syndrome observed in alcaptonuria, manifested in coloring the connective tissue in brown or blue-black with polymers of homogentisic acid. Accumulation of the pigment leads to development of secondary arthropathies. A case of observation and operative treatment of degenerative gonarthrosis in a 56-year-old man with family anamnesis of alcaptonuric ochronosis was presented.

Keywords: ochronosis, alcaptonuria, osteoarthritis, endoprosthesis.

Алкаптонурия (алкаптон (гомогентизиновая кислота) + греч. *urion* — моча) — редкое аутосомно-рецессивное нарушение обмена веществ, приводящее к накоплению гомогентизиновой кислоты в структуре коллагена. Мутации локализуются на длинном плече 3-й хромосомы, что сопровождается отсутствием клеточного фермента — оксидазы гомогентизиновой кислоты (гомогентизат-1,2-диоксигеназы), играющего ключевую роль в расщеплении аминокислот тирозина и фенилаланина. При этом обмен тирозина достигает лишь стадии гомогентизиновой кислоты, которая из-за врожденного недостатка фермента не подвергается дальнейшей трансформации и накапливается в коже, костях, хрящах, склере и других органах, а также выделяется с мочой. В результате окисления гомогентизиновой кислоты превращается в меланиноподобный пигмент (ацетилбензохиноновая кислота). Аккумуляция кислоты и пигмента в хрящах и других соединительнотканых структурах определяет развитие симптомокомплекса: гомогентизиновая ацидурия, окрашивание в синева-черный цвет соедини-

тельной ткани (охроноз) и артропатия крупных суставов, поражение позвоночника, реже клапанов сердца, почек, предстательной железы [1–4].

Известно 129 патогенных вариантов мутаций в гене гомогентизат-1,2-диоксигеназы (HGD), находящихся в разных аллельных комбинациях и распределенных по всей последовательности гена. Большинство патогенных вариантов относятся к миссенс, нонсенс, интронным мутациям, приводящим к аномалии сплайсинга сайта и к мутациям со сдвигом рамки [5, 6]. Наиболее распространенным патогенным вариантом в Европе (за исключением словацкого населения) является с.1102A > G (p. Met368 Val). У жителей Словакии чаще выявляют не одну мутацию, а группы из 12 мутаций в HGD гене [7]. Пациенты с алкаптонурией часто являются сложными гетерозиготами по обнаруживаемым вариантам мутаций, но фенотип не зависит от варианта обнаруживаемой мутации [6]. Нами не найдено сообщений об обнаружении на территории РФ уникальных вариантов мутаций гена. В большинстве этнических групп распространенность алкаптонурии составляет 1:100 000–250 000. В Словакии и Доминиканской Республике болезнь является гораздо более распространенной и оценивается в 1:19 000 человек [5–7].

В литературе есть данные о 950 пациентах с верифицированной алкаптонурией, 30 из которых проживают на территории РФ [5]. В Российской Федерации заболевание отнесено к орфанным (менее 10 на 100 000 населения), опубликованы единичные случаи наблюдения таких пациентов, но данных о распространенности алкаптонурии нет [8–10].

Охроноз развивается у больных алкаптонурией после 15–20 лет жизни с дальнейшим прогрессированием и формированием алкаптонурического остеоартроза и спондилеза к 4–5 десятилетию. Типично постепенное развитие симптомов, с наиболее частым поражением тазобедренных, коленных и плечевых суставов и позвоночника. Охроноз не влияет на продолжительность жизни пациентов, но резко снижает ее качество [1–3].

Диагноз алкаптонурии является вероятным, если у пациента обнаруживается триада симптомов: дегенеративный артрит, охронозная пигментация и потемнение мочи после подщелачивания [4]. Подтверждается диагноз определением гомогентизиновой кислоты в моче, но не в крови, где ее уровень может быть нормальным, так как у пациентов с алкаптонурией усилена экскреция гомогентизиновой кислоты.

Рентгенологически у больных охронозом выявляются выраженные деген-

¹ Контактная информация:
297501@mail.ru

неративные изменения в пораженных суставах: очаги субхондрального склероза, разрушение хряща, неровность суставных контуров, сужение суставных щелей, остеофиты, а также утолщение капсулы и экзостозы в местах прикрепления сухожилий.

При рентгенологическом исследовании позвоночника прежде всего обнаруживаются изменения в фиброзном кольце межпозвоночных дисков. Выявляются очаги уплотнения с последующей кальцификацией пульпозного ядра, происходит уменьшение высоты межпозвоночных дисков, иногда они резко истончаются, вплоть до слияния позвонковых тел, развивается сколиоз в грудном или поясничном отделе позвоночника, усиливается кифоз грудного отдела, сглаженность или кифоз поясничного отдела позвоночника, формируются остеофиты, которые замыкаются и создают синдесмофиты, сходные с таковыми при анкилозирующем спондилоартрите. Значительно позже происходят склерозирование и окостенение боковых и передней связок позвоночника. Кальцификация межпозвоночных дисков является отличительным признаком охроноза. Возможно как изолированное поражение позвоночника, так и одновременное вовлечение крупных суставов [8].

За период 2013–2016 гг. в ФГБУ ФЦТОЭ г. Барнаула было выполнено более 14000 эндопротезирований крупных суставов. Во время оперативного вмешательства у трех пациентов с дегенеративным артрозом крупных суставов был впервые выявлен алкаптонурический охроноз. Возраст пациентов составил 53,6 года (от 52 до 56 лет), двое мужчин и одна женщина. Двое больных с гонартрозом III степени и пациентка с сочетанным поражением двух тазобедренных и одного коленного сустава. Алкаптонурия была диагностирована только после обнаружения охроноза суставных поверхностей при оперативном вмешательстве. До поступления в Федеральный центр ни одному из них не был установлен диагноз, несмотря на обнаружение потемнения мочи и изменения цвета видимых хрящей уха. При этом потемнение мочи, особенно утренней порции, отмечалось у всех пациентов. Обнаруживается сходная клиническая картина с повреждением крупных опорных суставов и появлением жалоб на боли в позвоночнике. Мелкие суставы были интактными.

Все пациенты проживали в одном регионе: двое пациентов родились на юге Красноярского края и одна — в граничащем с ним районе Кемеровской области.

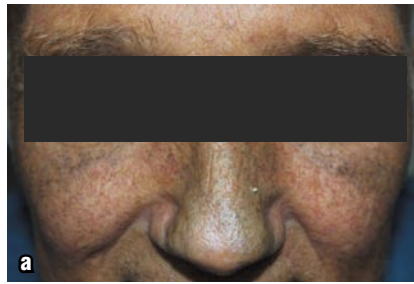


Рис. 1. Отложения пигмента в коже и хрящах видны на лице (а) и при осмотре ушных раковин (б)



Рис. 2. Цифровые рентгенограммы правого коленного сустава в прямой (а) и боковой проекции (б) с использованием калибровочного объекта

Возможно, это связано с большей частотой распространения мутаций в популяции Юга Сибири.

Эндопротезирование крупных суставов у пациентов с охронозом не имело особенностей при выполнении оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде. В раннем послеоперационном периоде (срок наблюдения от 6 месяцев до 3 лет) во всех пяти случаях эндопротезирования наблюдали удовлетворительные результаты, отсутствие болевого синдрома.

Мы представляем случай наблюдения и лечения гонартроза у 56-летнего мужчины с семейным анамнезом охроноза.

Пациент С., 56 лет, рост 145 см, вес 65 кг, ИМТ — 30,9. Место рождения — г. Красноярск.

Поступил с жалобами на постоянные, усиливающиеся при движении боли в коленных суставах, деформацию ноги, ограничение движений в коленных суставах.

С детства отмечает периодическое, примерно 1 раз в неделю, окрашивание утренней мочи в черный цвет.

Боли в коленных суставах появились около 15 лет назад, постепенно прогрессировали, присоединилась деформация и ограничение движений. Получал консервативное лечение с временным эффектом.

Госпитализирован для эндопротезирования левого коленного сустава.

Пациент ходит, используя в качестве дополнительных средств опоры два костыля. Оба коленных сустава увеличены в объеме, контуры их сглажены. Гипотрофия мышц обоих бедер. При осмотре определяется варусная деформация коленных суставов 25 градусов. При пальпации коленных суставов — болезненность в проекции суставной щели. Движения в коленных суставах ограничены и болезненны в крайних точках амплитуды: сгибание в левом коленном суставе возможно до угла 90 градусов, разгибание до угла 120 градусов, в правом коленном суставе сгибание до 90 градусов, разгибание до 150. Симптом баллотирования надколенника отрицательный с обеих сторон. Признаков нестабильности суставов во фронтальной и сагиттальной пло-



Рис. 3. Макроскопическая картина охроноза коленного сустава. Окрашивание в черный цвет менисков и хрящевой ткани. Костная ткань на распиле не изменена

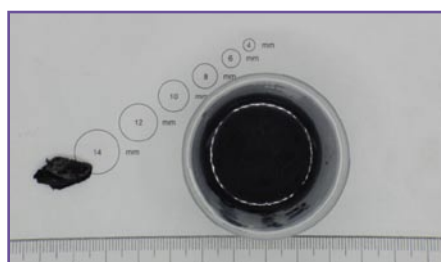


Рис. 4. Макроскопическая картина (макропрепарат)

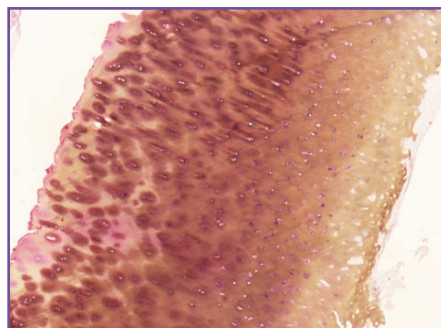


Рис. 5. Микроскопическая картина. Окрашка гематоксилином и эозином, $\times 4$. Хрящевая ткань

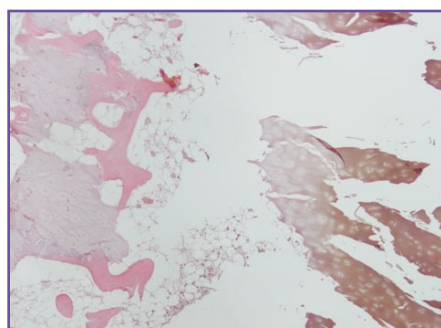


Рис. 6. Окрашка гематоксилином и эозином, $\times 4$

скостях не выявлено. Периферическое кровоснабжение и иннервация нижних конечностей не нарушены. Сила мышц нижних конечностей 5 баллов.

Грудной кифоз, шейный и поясничный лордоз сглажены. Пальпация

остистых отростков и паравerteбральных точек умеренно болезненна во всех отделах позвоночника. Длинные мышцы спины напряжены в поясничном отделе. Амплитуда движений в шейном и поясничном отделах позвоночника снижена.

При осмотре в височном углу глаза на склерах обнаруживаются едва заметные темные пятна, со слов пациента такие же, как у матери и бабушки. На коже лба, спинки носа, вокруг глаз темные внутрикожные отложения пигмента серо-черного цвета (рис. 1а). Ушные раковины в хрящевой части с голубым оттенком (рис. 1б). С детства отмечает периодическое окрашивание утренней мочи в темный цвет. У дочери пациента часто обнаруживается темная моча, однако она не обследована.

На цифровых рентгенограммах (рис. 2) данные за остеоартроз правого коленного сустава III ст. Суставные поверхности конгруэнтны, рентгеновская суставная щель неравномерно сужена, преимущественно в латеральных отделах. Определяется выраженный субхондральный склероз суставных поверхностей с наличием участков кистовидной перестройки. Отмечаются краевые костные разрастания в области полюсов надколенника, мыщелков бедренной и большеберцовой костей, больше выраженных по латеральной поверхности. Межмышечковое возвышение большеберцовой кости уплощено. В параартикулярных мягких тканях области подколенной ямки визуализируются множественные тени разнокалиберных петрификатов, общими размерами до $3,8 \times 8,1$ см.

Данные клинических исследований. Биохимический анализ крови: общий белок — 75 г/л; мочевина — 3,9 ммоль/л; креатинин — 64 мкмоль/л; глюкоза — 5,0 ммоль/л; общий билирубин — 11,1 мкмоль/л; прямой билирубин — 2,0 мкмоль/л; непрямой билирубин —

9,1 мкмоль/л, АСТ — 34 Ед/л; АЛТ — 39 Ед/л; СРБ — 6,5 мг/л. Общеклинический анализ крови: лейкоциты — $9,04 \times 10^9$ /л; эритроциты — $4,37 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин — 138 г/л; гематокрит 39,1%; среднее количество гемоглобина в эритроците — 31,9 пг; тромбоциты — 351×10^9 /л; СОЭ (по Вестернгрону) 58 мм/ч; лейкоцитарная формула: эозинофилы — 1%; сегментоядерные нейтрофилы — 80%; лимфоциты — 16%; моноциты — 3%.

Общеклинический анализ мочи: цвет — светло-коричневый; прозрачность — слабомутная; удельный вес — 1025; pH 6,5; белок 0,03 г/л; глюкоза, кетоновые тела, уробилиноген, билирубин, нитриты — отрицательно, лейкоциты 4–5 в п/з; эритроциты 0–1 в п/з; плоский эпителий 1–2 в п/з; исследование гемостаза: протромбиновый тест по Квику — 90%; фибриноген — 4,4 г/л; АПТВ — 44,1 сек.

Группа крови — A2B (IV); Rh-фактор — положительный.

19 октября 2016 г. выполнено тотальное цементное эндопротезирование левого коленного сустава. После артротомии выделилось незначительное количество (несколько миллилитров) светло-желтой, слегка мутной синовиальной жидкости, которая была направлена на цитологическое исследование.

Синовиальная оболочка гипертрофирована, синюшно-багрового цвета, с выраженными ворсинками, напоминающими гроздь винограда. Отмечается рубцовое перерождение и черное окрашивание сухожилия четырехглавой мышцы бедра. Суставные поверхности бедренной, большеберцовой костей и надколенника по периметру окружены остеофитами. Суставной хрящ истончен, отсутствует на поверхности внутренних и наружных мыщелков сочленяющихся костей. Определяется прокрашивание в черный цвет менисков и хрящевой ткани до субхондрального слоя. Хрящевая ткань направлена для гистологического исследования. Внутренний и наружный мениски дегенеративно изменены и разволокнены. Гипертрофия жирового тела. Передняя крестообразная связка отсутствует, задняя дегенеративно изменена, состоятельна.

Результат экспресс-исследования синовиальной жидкости: цвет — светло-желтая; прозрачность — слабомутная; вязкость — средняя; цитоз — 132 клетки в 1 мкл; микроскопическое исследование нативного препарата: эритроциты — 2–3 в поле зрения; лейкоциты — 0–1 в поле зрения.

Получено описание операционного материала (фрагмента кости и синовиальной ткани), направленного на гистологическое исследование (рис. 4–6). Фиксирующая жидкость в контейнере окрашена в иссиня-черный цвет. Хрящ хрупкий, ломается при механическом незначительном воздействии. Спил головки, представленный в левой части рисунка, с компонентами хряща и губчатой прилежащей кости также окрашен в практически черный цвет.

При исследовании микропрепаратов хрящевая ткань с отложениями пигмента от коричневого до черного цвета с перихондритическим и с диффузным распределением пигмента (коллаген в соединении с гомогентизиновой кислотой). Отмечается узурация поверхности хряща. Гиалиновый хрящ истончен. Хрящевая ткань суставной поверхности неравномерной толщины, с очагами разволокнения, фиброза и базофильной дегенерации и отложения пигмента от светло-коричневого до темно-коричневого цвета. На отдельных участках хрящ полностью отсутствует и замещен зрелой фиброзной тканью. Отмечается мультифокальная остеометаплазия фиброзной ткани и хряща. В прилежащей губчатой кости умеренные явления пороза. Архитектоника слоев хондроцитов нарушена. Костные балки неравномерной толщины. Костный мозг с частичным заместительным фиброзом и липоматозом.

В общеклинических исследованиях крови и мочи отклонений от референсных диапазонов не выявлено. При отстаивании мочи на свету через 6 часов наблюдалось значительное потемнение (рис. 7), которое ускорялось при добавлении нескольких капель щелочи.

Исследование мочи на содержание гомогентизиновой кислоты позволило подтвердить диагноз алкаптонии, так как концентрация составила 3362,7 мМ/моль CRE (нормальные значения менее 20 мМ/моль CRE).

На основании описанных выше клинических данных, результатов дополнительного обследования и гистологического исследования резецированной синовиальной оболочки и суставного хряща больному поставлен диагноз: вторичный гонартроз на почве алкаптонического охроноза.

Послеоперационный период без осложнений. Проводилась комплексная реабилитация. Пациент выписан через 7 дней после оперативного вмешательства. К моменту выписки ходит с опорой на костыли, с дозированной нагруз-

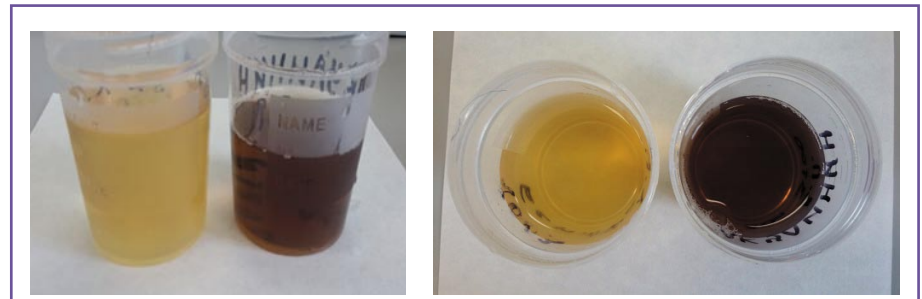


Рис. 7. Образцы мочи пациента. Слева на фото — свежесобранный образец мочи, справа — после 6-часовой инкубации при комнатной температуре

кой на оперированную конечность. Отек в области оперативного вмешательства незначительный. Заживление раны идет первичным натяжением.

Обсуждение

Течение алкаптонии прогрессирующее, с постепенным нарастанием более и нарушением подвижности суставов после 40 лет. Общее состояние удовлетворительное, однако прогрессирующее нарушение функции суставов превращает больного в инвалида.

Клиническая картина хорошо изучена и описана словацкими авторами, наблюдавшими большое количество этих больных. При осмотре обращает на себя внимание серо-коричневая пигментация кожи лица, которая наиболее выражена на спинке носа, вокруг глаз и вокруг губ. Отмечается также темная окраска ушей и складок кожи на шее, животе, ладонях, под мышками и в других местах. Во всех областях, кроме пигментации, отмечается уплотнение кожи вследствие отложения кальция. Окраска кожи объясняется отложением охроногического пигмента в эпителии кожных сосудов, в потовых железах и в ретикуло-эндотелиальных клетках (макрофагах). Появившись к 30 годам, пигментация постепенно прогрессирует.

Еще раньше, чем на коже, может появиться очаговая пигментация глаз: склеры, зрачка, конъюнктивы. Особенно характерна пигментация склеры в виде темного треугольного очага в ее назальном или височном отделе. Иногда пигмент откладывается на склерах в виде темных точек. Из других внесуставных поражений следует отметить поражение сердечно-сосудистой системы. При охронозе может наблюдаться диффузная пигментация сердечных клапанов, эндокарда, интимы аорты и эндотелия кровеносных сосудов.

Рентгенография суставов обнаруживает характерные для охроногического артрита изменения. При поражении периферических суставов на рентгенографии — оссификация хрящей и мягких

периартикулярных тканей и признаки деформирующего артроза в виде сужения суставных щелей, остеофитов, свободных инородных (остеохондральных) тел, чаще всего под надколенником или в области подколенной впадины. Наблюдается также кальцификация близлежащих сухожилий [11, 12]. Клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса у больных отсутствуют.

Поражение позвоночника при алкаптонии следует дифференцировать с болезнью Бехтерева и первичным деформирующим спондилозом. От болезни Бехтерева это заболевание отличается поражением преимущественно грудного и поясничного отделов позвоночника, при интактности шейного отдела, и поражением симфиза (в то время как для болезни Бехтерева характерно раннее поражение крестцово-подвздошного сочленения), изменением и кальцификацией межпозвонковых дисков, отсутствием воспалительных явлений. От деформирующего спондилоза заболевание отличается склонностью к анкилозированию позвоночника, кальцификацией межпозвонковых дисков, поражением симфиза.

Наиболее распространенными рекомендациями по лечению алкаптонии являются диетические ограничения продуктов, содержащих тирозин (мясо, рыба и др.) и применение витамина С. Неизвестно, поможет ли диетическое ограничение с раннего возраста избежать или минимизировать более поздние осложнения, но такой подход представляется разумным. По данным литературы, применение аскорбиновой кислоты, низкопротеиновой диеты или физиотерапии не дает значимого эффекта в лечении и профилактике осложнений, снижая образование ацетилбензохиноновой кислоты, но не гомогентизиновой кислоты [13].

На настоящий момент, к сожалению, нет методов медикаментозного лечения алкаптонии с доказанной эффективностью. Предложено лечение алкаптонии с помощью нитизино-

на (Орфадина), который одобрен для лечения тирозинемии, также являющейся метаболическим расстройством. Экскреция гомогентизиновой кислоты с мочой при его применении заметно снижается, но долгосрочную эффективность и безопасность этого препарата еще предстоит установить [13]. Также рассматривается возможность применения N-ацетилцистеина как вещества, влияющего на антиоксидантные биомолекулы.

Доступными методами лечения для больных алкаптонурией остаются симптоматические средства, лечебная физкультура, физические нагрузки и эндопротезирование крупных суставов, с целью уменьшения болевого синдрома. Результаты эндопротезирования крупных суставов у пациентов с алкаптунурическим охронозом сравнимы с результатами при остеоартрозах, не связанных с алкаптонурией [1, 11, 12, 14, 15].

Учитывая территориальную близость места рождения пациентов, можно предположить более высокую частоту распространения алкаптонурии на Юге Сибири, что требует проведения дополнительных генетических исследований с целью определения распространения алкаптонурии в данной популяции. ■

Литература

1. *Rovenský J. et al.* Alkaptonuria and Ochronosis. (Eds.), Springer, 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-15108-3_25.
2. *Aquaron R.* Alkaptonuria: a very rare metabolic disorder // *Indian J Biochem Biophys.* 2013, Oct; 50 (5): 339–344. PMID: 24772955.
3. *Gallagher J. A., Dillon J. P., Sireau N., Timmis O., Ranganath L. R.* Alkaptonuria: An example of a 'fundamental disease' — A rare disease with important lessons for more common disorders // *Semin Cell Dev Biol.* 2016, Apr; 52: 53–57. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.02.020.
4. *Millucci L., Bernardini G., Spreafico A., Orlandini M., Braconi D., Laschi M., Geminiani M., Lupetti P., Giorgetti G., Viti C., Frediani B., Marzocchi B., Santucci A.* Histological and Ultrastructural Characterization of Alkaptonuric Tissues // *Calcif Tissue Int.* 2017, Mar 7. DOI: 10.1007/s00223-017-0260-9.
5. *Mistry J. B., Bukhari M., Taylor A. M.* Alkaptonuria // *Rare Dis.* 2013; 1: e27475. DOI: 10.4161/rdis.27475 PMID: PMC3978898.
6. *Nemethova M., Radvanszky J., Kadasi L., Ascher D. B., Pires D. E., Blundell T. L., Porfirio B. et al.* Twelve novel HGD gene variants identified in 99 alkaptonuria patients: focus on 'black bone disease' in Italy // *Eur J Hum Genet.* 2016, Jan; 24 (1): 66–72. DOI: 10.1038/ejhg.2015.60.
7. *Zatkova A.* An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU) // *J Inher Metab Dis.* 2011, Dec; 34 (6): 1127–1136. DOI: 10.1007/s10545-011-9363-z.
8. *Аззамов Д. С., Сайковский П. С.* Охроноз, его последствия и возможности хирургического лечения // *Клиническая практика.* 2010. № 1 (1). С. 21–24.
9. *Близнюков В. В., Коваленко А. Н., Румакин В. П.* Вторичный деформирующий гонартроз на фоне охроноза (случай из клинической практики) // *Травматология и ортопедия России.* 2013; (2): 111–115. DOI: 10.21823/2311-2905-2013-2-111-115.
10. *Шановалов В. М., Исмаилов Х. Г., Маздыков А. Ф., Шушанин Б. А., Аверкиев В. А., Кудяшев А. Л., Артюх В. А.* Опыт тотального эндопротезирования при вторичном артрозе на почве алкаптунурического охроноза // *Профилактическая и клиническая медицина.* 2011. № 3 (40). С. 230–233.
11. *Patel V. G.* Total knee arthroplasty in ochronosis // *Arthroplasty Today.* 2015, Sep; 1 (3): 77–80. DOI: 10.1016/j.artd.2015.03.003 PMID: PMC4956685.
12. *Pierce T. P., Issa K., Ramirez A., Scalfani S., Harwin S. F., Scillia A. J., Rifai A., McInerney V. K.* Ochronosis as Etiology of Requiring Total Knee Arthroplasty — A Case Series // *Surg Technol Int.* 2016, Oct 26; XXIX: 261–264.
13. *Ranganath L. R., Jarvis J. C., Gallagher J. A.* Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article) // *J Clin Pathol.* 2013, May; 66 (5): 367–373. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200877.
14. *Drakoulakis E., Varvatsiotis D., Psarea G., Ferroussis J.* Ochronotic arthropathy: diagnosis and management: a critical review // *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2012, Feb; 41 (2): 80–83.
15. *Karaoglu S., Karaaslan F., Mermerkaya M. U.* Long-term result of arthroplasty in the treatment of a case of ochronotic arthropathy // *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016, Oct; 50 (5): 584–586. DOI: 10.1016/j.aott.2016.08.018.



ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с **9 по 11 октября 2017 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей с **6 по 8 октября 2017 года** будет проведена 104 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»

Телефоны +7 926 213-25-52

E-mail. fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

www.gastro.ru
www.liver.ru

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕ ДИ Экспо»



В РАМКАХ ФОРУМА:

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
Всероссийский научно-образовательный конгресс

Курс в рамках конгресса «Современные принципы пренатальной эхокардиографии: от простого к сложному»

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ
VII Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2017

XIX Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



+ ПРЕКУРСЫ (26 сентября), ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

- Экстренное акушерство
- ИППП и заболевания шейки матки
- Эстетическая гинекология
- Нерешенные проблемы инфекционно-воспалительных заболеваний. Пути решения
- Современные технологии завершения беременности

+ ПОСТ-КОНГРЕСС (29-30 сентября), ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

• Школа «Магнитно-резонансная томография. Трудный диагноз в акушерстве и гинекологии»



XVIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ
Мать и Дитя

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

Контактная информация:

Участие в научной программе
Игорь Иванович Баранов
тел.: +7 (495) 438-94-92
тел.: +7 (495) 438-77-44
e-mail: i_baranov@oparina4.ru

Менеджер проекта
Ранская Светлана
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (825) 610-23-74
e-mail: svetlana@mediexpo.ru

Регистрация делегатов
Мария Сикова
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (825) 646-51-66
e-mail: reg@mediexpo.ru

Заявки по учебным мероприятиям представлены в Комиссию по оценке НМО
Регистрация и подача тезисов осуществляется через личный кабинет на сайте
www.mediexpo.ru

Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru; www.mediexpo.ru

М+Д МЕДИ Экспо

Реклама 16+



XXVI Научно-практическая конференция Болезни органов пищеварения. Фармакотерапия с позиции доказательной медицины

6 сентября 2017
Здание Правительства Москвы



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

Реклама 16+

ГИПОТЭФ

ГИПОТензивный ЭФфект ГАРАНТИРОВАН ✓

Идеально подходит для стартовой
терапии артериальной гипертензии
у работающего пациента
с САД 140-160 мм рт. ст.
и склонностью к тахикардии

- ✓ Гарантированный гипотензивный эффект
- ✓ Отличная переносимость без риска гипотонии
- ✓ Удобный прием: 1 таблетка в сутки
- ✓ Доказанная органопротекция
- ✓ Улучшает мозговое кровообращение и когнитивные функции

Единственная
Низкодозовая
Четырехкомпонентная
Нейропротективная
Гипотензивная
Комбинация

винпоцетин 2,5 мг
эналаприл 5 мг
метопролол 25 мг
индапамид 0,75 мг



На правах рекламы

Клапитакс
Клопидогрел

75 150 300

Чтобы жить дольше
Защита от атеротромбоза
любой локализации

УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³



Рег. ур. ЛП-002947



ЕСКО ФАРМА,
142717, Московская обл.,
Ленинский р-н, п. Развилка, квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15; WWW.ESKOPHARMA.RU


ESKO PHARMA
excellence is in idea

1. По разнообразию дозировок клопидогрела 2. По данным исследования биоэквивалентности 3. По стоимости месяца лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом, а также некоторыми дженериками