

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 10 2017

Симпозиум



БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Воспалительные изменения гортани
- Острые бактериальные инфекции нижних дыхательных путей
- Дизосмия и тиннитус
- Аллергический ринит
- Терапия кашля при ОРВИ
- Хронический риносинусит

Коллоквиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Постинсультное когнитивное расстройство
- Постинсультный болевой синдром
- ИБС и когнитивный статус
- Озонотерапия при вертеброгенной патологии

Страничка педиатра

- Исследование плода и плаценты при врожденных пороках развития, несовместимых с жизнью
- Ожирение и метаболический синдром
- Персонализация оказания помощи при нарушениях формирования пола у детей

Актуальная тема

- Возможности и перспективы терапии тяжелых форм гнездовой алопеции
- Современные возможности терапии подагры
- Роль вирусной инфекции в дебюте и развитии псориатической эритродермии
- Показатели гормонального фона при нарушении пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

ДЫШИ. ЖИВИ. БУДЬ ЗДОРОВ

ТАФЕН® НАЗАЛЬ

Будесонид



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

МОНТЕЛАР®

Монтелукаст



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

Реклама

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

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ТАФЕН® НАЗАЛЬ

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

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: МОНТЕЛАР®

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

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

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

Лечащий Врач

№10 октябрь 2017

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

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

Факс: (495) 725-4783

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

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 — 13.10.2017 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».

Иллюстрации — FotoLia.com.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые читатели журнала «Лечащий Врач»!

Как всегда, в это время мир ожидает, что будут названы новые лауреаты Нобелевской премии. В этом году Нобелевскую премию по физиологии и медицине получили: американский 72-летний ученый Джеффри Холл (работает в Университете Мэна), 73-летний Майкл Росбаш (частный Брандейский университет, Уолтем, штат Массачусетс). Третий лауреат — 69-летний Майкл Янг (работает в Рокфеллеровском университете, Нью-Йорк). Награду им присудили за изучение молекулярных механизмов, которые контролируют «биологические часы». Их исследования касаются работы «внутренних часов клеток», необходимых для адаптации и подготовки физиологии человека для различных фаз дня. Благодаря их исследованиям выявлено влияние нарушения сна на болезни сердца, депрессию и т. д.

Уважаемые читатели, желаю вам интересного и познавательного чтения нового выпуска журнала. И как знать, может быть среди наших читателей окажется лауреат Нобелевской премии 2018 года?

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

Лечащий Врач

Октябрь 2017, № 10

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Воспалительные изменения гортани на фоне острых респираторных заболеваний: вопросы диагностики и терапии/ А. И. Асманов, Н. Д. Пивнева, Д. В. Дегтярева 7

Inflammatory changes in larynx against the background of acute respiratory diseases: tasks of diagnostics and therapy/ A. I. Asmanov, N. D. Pivneva, D. V. Degtyareva 7

Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина в лечении острых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей/ Р. С. Козлов, А. А. Зайцев 12

Efficiency of dispersible amoxicillin tablets in treatment of acute bacterial lower respiratory tract infection/ R. S. Kozlov, A. A. Zaitsev 12

Дизосмия и тиннитус в повседневной врачебной практике/ О. В. Зайцева 16

Dysosmia and tinnitus in regular therapeutic practice/ O. V. Zaitseva 16

Аллергический ринит: клиника, терапия/ Д. Ш. Мачарадзе 19

Allergic rhinitis: clinical course, therapy/ D. Sh. Macharadze 19

Новые возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей/ Н. А. Геппе, Е. Г. Кондюрина, А. Н. Галустян, Т. Е. Пак, Н. Б. Бальцерович, О. В. Жиглинская, А. В. Камаев, С. Г. Лазарева, С. Л. Лалэко, И. М. Мельникова, Е. В. Михайлова, О. А. Перминова, А. У. Сабитов, Ю. М. Спиваковский, О. В. Шамшева, Н. Л. Черная 25

New possibilities of effective cough therapy in acute respiratory infections in children/ N. A. Geppe, E. G. Kondyurina, A. N. Galustyan, T. E. Pak, N. B. Baltserovich, O. V. Zhiglinskaya, A. V. Kamaev, S. G. Lazareva, S. L. Laleko, I. M. Melnikova, E. V. Mikhaylova, O. A. Perminova, A. U. Sabitov, Yu. M. Spivakovsky, O. V. Shamsheva, N. L. Chernaya 25

Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита/ В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Д. М. Пшонкина 34

Some aspects of the problem of chronic rhinosinusitis/ V. M. Svistushkin, G. N. Nikiforova, D. M. Pshonkina 34

Под стекло 39

Under the glass 39

Коллоквиум

Colloquium



Страничка педиатра

Pediatrician's page

Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

Постинсультное когнитивное расстройство: современный взгляд на проблему/ О. В. Колоколов, Е. В. Лукина, О. А. Чернышева.	40
Post-stroke cognitive disorders: modern view on the problem/ O. V. Kolokolov, E. V. Lukina, O. A. Chernysheva	40
Постинсультный болевой синдром/ М. Л. Кукушкин	48
Post-stroke pain syndrome/ M. L. Kukushkin	48
Приверженность к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от уровня когнитивного статуса/ О. В. Малева, О. А. Трубникова, Т. В. Куприянова, И. Н. Кухарева, О. Л. Барбараш	53
Adherence to therapy in patients with coronary artery disease depending on the level of cognitive status/ O. V. Maleva, O. A. Trubnikova, T. V. Kupriyanova, I. N. Kukhareva, O. L. Barabash	53
Электрофизиологические корреляты результативности локальной озонотерапии при вертеброгенной патологии/ Л. Г. Агасаров, О. С. Давьян, Л. Ю. Тарасова.	58
Electrophysiological correlations of performance of local ozoneotherapy in vertebrogenous pathology/ L. G. Agasarov, O. S. Davyan, L. Yu. Tarasova	58
Исследование плода и плаценты при врожденных пороках развития, несовместимых с жизнью/ Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет, А. Е. Любавина.	62
Fetal and placenta research in fatal congenital malformations/ E. N. Kravchenko, E. V. Kolombet, A. E. Lubavina	62
Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения/ А. С. Кошурникова, Е. В. Лукина	66
Obesity and metabolic syndrome: issues of diagnostics, prevention and treatment/ A. S. Koshurnikova, E. V. Lukina	66
Роль молекулярной генетики в персонификации оказания помощи при нарушениях формирования пола у детей/ И. Л. Никитина, Е. К. Кудряшова, Р. Т. Батрутдинов, А. А. Костарева	70
Role of molecular genetics in personified assistance in disorders of sex formation in children/ I. L. Nikitina, E. K. Kudryashova, R. T. Batrutdinov, A. A. Kostareva	70
Возможности и перспективы терапии тяжелых форм гнездной алопеции/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова	76
Possibilities and prospects for severe forms of alopecia areata/ A. A. Kubanov, Yu. A. Gallyamova	76
Современные возможности терапии подагры/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова.	81
Modern possibilities of gout therapy/ M. I. Shupina, G. I. Nechaeva, E. N. Loginova	81
Роль вирусной инфекции в дебюте и развитии псориатической эритродермии: подходы к комплексной терапии/ Я. В. Кашеева, Н. Н. Филимонкова, М. М. Кохан	88
Role of viral infection in debut and development of psoriatic erythroderma — approaches to complex therapy/ Ya. V. Kascheeva, N. N. Filimonkova, M. M. Kokhan	88
Показатели гормонального фона при нарушении пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом/ Н. С. Алексеева, О. И. Салмина-Хвостова, Е. В. Белобородова, И. А. Койнова, А. Т. Аспембитова.	92
The indicators of hormonal background in eating behavior disorders in patients with metabolic syndrome/ N. S. Alekseeva, O. I. Salmina-Khvostova, E. V. Beloborodova, I. A. Koynova, A. T. Aspembitova	92
Последипломное образование	96
Postgraduate education.	96

Редакционный совет / Editorial board

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

А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев/ V. L. Golubev, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

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

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, Москва

Н. А. Коровина/ N. A. Korovina, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт ревматологии, Москва

Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАН, Москва

В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

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

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

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

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)

Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)

З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)

С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)

Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)

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

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

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

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

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

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

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

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

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

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

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

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

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

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

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

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

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

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

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

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

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

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

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

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

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

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

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

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Ученые придумали электронный нос на основе титановых нанотрубок

Ученые из России и Германии придумали, как создать селективный и высокочувствительный газовый сенсор, который может использоваться для контроля за состоянием окружающей среды. В основе нового газового анализатора использовался материал — нанотрубки из диоксида титана.

Идеальный газовый сенсор должен быть очень чувствительным и селективным для того, чтобы точно определять даже небольшие количества тех или иных веществ в воздухе, а также понимать тип присутствующего вещества. Газовый сенсор нового поколения должен быть недорогим в производстве и потреблять как можно меньше энергии.

Современные газовые сенсоры изготавливаются из различных материалов: оксидов переходных металлов, углеродных материалов (графен, углеродные нанотрубки) и различных полимеров.

В новом исследовании ученые из Сколтеха, Карлсруйского технологического института (Германия), Саратовского технического университета и Института радиоэлектроники им. В.А. Котельникова РАН предложили технологию по созданию очень чувствительного сенсора с хорошей селективностью. В основу метода легло решение из области нанотехнологий. Ученые предложили создать сенсоры на основе упорядоченных массивов нанотрубок из диоксида титана, технология получения которых основана на использовании методов так называемой мягкой химии. Диоксид титана — материал, проявляющий хеморезистивные свойства, его сопротивление изменяется при проявлении в атмосфере паров газа. Для реализации селективного определения паров газов в устройстве чувствительный материал разделен на сегменты — сенсоры, каждый из которых немного отличается по свойствам от других. Совокупность сигналов такой линейки сенсоров при воздействии паров газа можно рассматривать как «отпечаток пальца», характерный для паров каждого конкретного газа.

«В ходе лабораторных исследований нам удалось протестировать отклик нашей системы на воздух, содержащий пары ацетона, изопропанола и этанола. Последние два газа очень похожи друг на друга с химической точки зрения. Мы смогли не только детектировать эти газы, но и определить их тип, для этого мы «обучили» нашу систему идентифицировать появление газа по его «отпечатку пальца», — рассказывает научный сотрудник Сколтеха и первый автор исследования Ф. Федоров.

Органические газы, в частности ацетон, могут быть индикаторами состояния здоровья человека. Количество ацетона в выдыхаемом человеком воздухе может быть повышенным при таких заболеваниях, как сахарный диабет, различных онкологических заболеваниях и многих других.

Главный инфекционист РФ предупреждает о возможном росте числа летальных исходов от гриппа в этом эпидемическом сезоне

По данным официальной статистики, в 2016–2017 гг. заболеваемость гриппом и ОРВИ на 10 тыс. населения России составила 103,4 человека. В связи с проведением массовой вакцинации число случаев летальности от гриппа в прошлом сезоне сократилось более чем в 25 раз и составило 22 человека, четверо из которых — дети. Все они не были привиты от гриппа.

Грипп представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения. Он может вызвать тяжелые обострения хронических заболеваний и приводит к смертельным исходам. В группы населения повышенного риска входят пожилые люди, дети, беременные женщины, люди с хроническими болезнями, такими как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, бронхиальная астма, ожирение и другие. Однако осложнения после гриппа возникают не только у лиц, входящих в группу риска, но и у молодого населения.

По сообщению НИИ гриппа, в этом году подъем заболеваемости произойдет уже во второй декаде сентября. Кроме того, в эпидемический сезон 2017–2018 гг. может существенно возрасти число летальных ис-

ходов. По мнению специалистов, в зимний период будет доминировать вирус гриппа А(Н1N1). Как сообщает главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава РФ, д.м.н., профессор И.В. Шестакова, самый эффективный путь профилактики гриппа и его тяжелых последствий — это вакцинация.

В рамках Национального календаря прививок в РФ в 2016 г. были вакцинированы от гриппа 56,4 млн человек, 15 млн из которых — дети. Таким образом, было охвачено 38,2% от численности населения страны. По данным Роспотребнадзора, в сезон 2016–2017 гг. «отмечалась невысокая интенсивность эпидемического процесса» — на пике сезона показатели заболеваемости были в 1,5 раза ниже, чем в предыдущем сезоне.

По информации Роспотребнадзора, чтобы снизить интенсивность сезонного подъема заболеваемости, число тяжелых форм и летальных исходов от гриппа в этом году, необходимо привить не меньше 40% россиян. Как отмечает служба, в предстоящем эпидемическом сезоне 2017–2018 гг. возможно появление либо нового антигенного варианта гриппа А(Н1N1)pdm09, либо значительно отличающегося по антигенным свойствам нового вируса А(Н1N1). Одновременно прогнозируются циркуляция вирусов гриппа В и А(Н3N2).

Главный инфекционист страны предупреждает, что в период эпидемии гриппа вакцинироваться бессмысленно. Прививку необходимо сделать уже сейчас, чтобы у организма в запасе было еще 2–3 недели на иммунный ответ.

Вакцинация значительно снижает общий уровень заболеваемости. Если в 1998 г. в России гриппом болели 320 тыс. 511 человек, то в 2014 г. — 12 тыс. 836 человек, т. е. в 25 раз меньше. Согласно статистике, более 80% привитых надежно защищены от гриппа, притом уровень заболеваемости среди непривитых также снижается, так как начинает работать фактор популяционного иммунитета. Риск инфаркта сокращается на 45%, инсульта — на 25%. У привитых заболевших нет осложнений и смертных случаев.

Собрана статистика о распространенности гиперурикемии в сочетании с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями среди российских пациентов

Завершена первая в России наблюдательная программа, инициированная компанией «ЭГИС», по изучению уровня мочевой кислоты (УМК) у людей с артериальной гипертензией (АГ), протекающей на фоне метаболического синдрома, сахарного диабета и болей в суставах. Исследование, в котором приняли участие 880 врачей и почти 10000 пациентов из более чем 50 городов России, позволило выявить больных, которым требуется контроль УМК, изучить их профиль, а также выявить, при каких сопутствующих АГ заболеваниях (метаболическом синдроме, сахарном диабете и болях в суставах) повышенный уровень МК встречается чаще всего.

За период с июня по сентябрь 2017 г. исследователями были проанализированы данные 9617 пациентов в возрасте от 30 до 80 лет, наблюдающихся в 395 различных лечебно-профилактических учреждениях. 43,42% обследованных составили мужчины (4176 человек) и 56,58% — женщины (5441 человек).

В результате проведенного исследования было выявлено, что гиперурикемия (повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови) наблюдается у 63% женщин и 37% мужчин, принявших участие в проекте. У многих обследованных также были диагностированы избыточный вес или ожирение I степени — средний показатель индекса массы тела составил 29,44 у мужчин и 30,16 у женщин, что в обоих случаях превышает норму.

Среди заболеваний, сопутствующих артериальной гипертензии на фоне высокого уровня УМК, чаще всего отмечались боли в суставах (70,51% случаев), метаболический синдром (49,9% случаев) и сахарный диабет (33,41% случаев). При этом процентное соотношение женщин преобладает во всех категориях.

Распределение участников программы по возрасту показало, что повышенный УМК у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, ассоциированной с АГ в сочетании с сахарным диабетом, метаболическим синдромом и болями в суставах, преимущественно определяется в старших возрастных группах. Количество таких пациентов с возрастом увеличивается, а максимальный показатель (36,49%) наблюдается у людей 60–69 лет, которых исследователи классифицировали как пожилых.

Своевременный и доступный контроль уровня мочевой кислоты больных с артериальной гипертензией, а также другой сердечно-сосудистой патологией является очень важной задачей оказания квалифицированной медицинской помощи.

Д. В. Небиеридзе, доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, член правления Российского медицинского общества артериальной гипертензии: «Доказано, что повышенный уровень мочевой кислоты ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи очень важно знать о распространенности данного фактора риска среди различных групп пациентов. Данное эпидемиологическое исследование дает ценную информацию о частоте встречаемости гиперурикемии при артериальной гипертензии, протекающей на фоне сахарного диабета, метаболического синдрома и болей в суставах. Полученные данные должны быть одинаково полезны и для врачей, и для населения».

Отечественные орфанные препараты в среднем на 24% дешевле импортных

Согласно аналитическим расчетам, средневзвешенная стоимость препаратов, производство которых начато в России, в 2017 г. (по сравнению с 2014 г.) снизилась на 23,57%. Для анализа были взяты препараты для лечения орфанных (редких) заболеваний из перечня «7 нозологий».

Анализ показал, что по большинству орфанных препаратов состав производителей и поставщиков за три года изменился кардинально. Например, если в 2014 г. бортезомиб, применяющийся для лечения множественной миеломы, закупали у чешской, итальянской, французской и американской компаний, то с 2015 г. препарат поставляют уже отечественные производители (такие как «Натива», «Ф-Синтез», «Рафарма» и др.). В результате средневзвешенная стоимость одной упаковки бортезомиба снизилась с 53 371 рубля до 23 505,9 рубля, то есть более чем в два раза.

Еще один пример — препарат флударабин, состав производителей (Нидерланды, Аргентина, Австрия, Румыния) которого к 2017 г. сменили российские фармкомпании «Натива», «Верофарм», «Технология лекарств» и др. В итоге средневзвешенная стоимость упаковки препарата снизилась на 17%: с 14 994 до 12 562 рублей.

Таким образом, в первом полугодии 2017 г. на сумму 24,1 млрд рублей было закуплено 1 159 326 упаковок из рассматриваемых 16 наименований, закупаемых в рамках программы «7 нозологий». В то время как за почти такое же количество — 1 598 592 упаковки тех же лекарственных средств — в 2014 г. заплатили 32,4 млрд рублей. Экономия составила свыше восьми миллиардов рублей.

Вопрос высокой стоимости препаратов для лечения орфанных заболеваний не является проблемой исключительно для России, он в той же степени актуален для США и стран Евросоюза. Согласно исследованию бельгийских ученых, опубликованному в журнале *Orphanet Journal of Rare Diseases* в 2014 г., медианная стоимость орфанных лекарств в 13,8 раза превышала цены неорфанных, в результате чего исследователи предположили, что включение лекарственного средства в круг орфанных препаратов может повлиять на его стоимость. В качестве примера авторы статьи приводят 13-кратное удорожание на территории США аденокортикотропного гормона, после того как FDA приняло его как средство для лечения инфантильных спазмов. В Великобритании до регистрации препарата в новом качестве этот гормон стоил в 2000 раз дешевле.

В 2017 г. компания QuintilesIMS опубликовала отчет, в котором прогнозировала, что окончание патентной защиты ряда препаратов позволит США сэкономить 140,4 млрд долларов в течение следующих 5 лет.

«В России принято ругать дженерики, отстаивая «непревзойденное» качество и незаменимость оригинальных лекарственных средств, — рассказывает генеральный директор ООО «Натива» А. Малин. — Однако в развитых странах практика применения генерических препаратов встречается довольно часто. При хронических заболеваниях, к примеру, крайне важно обеспечить непрерывную терапию пациентов. Воспроизведенные препараты, а именно дженерики, гарантируют регулярный прием лекарственных средств по доступным ценам, а также эффективность лечения. Научно-техническая база отечественной фармацевтической отрасли готова воспроизводить препараты сложного химического синтеза, к которым относятся в том числе и орфанные лекарственные средства».

Ярославская область присоединилась к федеральному проекту «В фокусе внимания: вирусные гепатиты»

Ярославская область стала одним из регионов-участников федерального информационно-образовательного проекта «В фокусе внимания: вирусные гепатиты». Одним из его мероприятий стало проведение в Ярославле научно-практической конференции «Инновации в диагностике и лечении инфекционных болезней. Бремя социально значимых заболеваний», которая организована в целях обеспечения непрерывного последилового образования специалистов. В регионе не первый раз обсуждается необходимость решения проблемы распространения жизнеугрожающих инфекций и оказания необходимой медицинской помощи населению. Весной 2017 г. в рамках встречи с деловыми кругами Ярославской области Президент РФ В. В. Путин дал поручение разработать план мероприятий по обеспечению пациентов с гепатитом С противовирусной терапией.

Проект «В фокусе внимания: вирусные гепатиты», инициированный и реализуемый Международной ассоциацией специалистов в области инфекций (МАСОИ), призван решить основные задачи для достижения глобальной цели, поставленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), — ликвидировать вирусные гепатиты В и С как проблему общественного здравоохранения в срок до 2030 г. Во всем мире эти инфекционные заболевания ежегодно уносят больше жизней, чем ВИЧ, туберкулез и малярия.

И. В. Шестакова, главный внештатный специалист в области инфекционных болезней Министерства здравоохранения РФ, президент Международной ассоциации специалистов в области инфекций (МАСОИ), доктор медицинских наук, профессор: «Проблема вирусных гепатитов уже приняла такие масштабы, что требует пристального внимания и активных действий со стороны государства, профессионального сообщества и общества в целом. В нашем арсенале сегодня есть все необходимые инструменты, чтобы противостоять росту заболеваемости вирусными гепатитами. Но если гепатит В нам удалось взять под контроль с помощью вакцинации, то для того, чтобы переломить ситуацию с заболеваемостью гепатитом С, крайне важно в разы повысить охват терапией».

Проблема хронических вирусных гепатитов для ЦФО крайне актуальна: по данным за 2016 г. в округе впервые выявлено более 18,5 тысяч пациентов с хроническим гепатитом В и с хроническим гепатитом С. На учете состоят 196 076 человек, из них лишь 2 670 пациентов получают противовирусную терапию за счет бюджетных средств. Тем не менее важно отметить, что охват лечением по сравнению с 2015 г. вырос более чем в два раза: 2 670 пациентов в 2016 г. против 984 пациентов в 2015 г.

Федеральный проект «В фокусе внимания: вирусные гепатиты» сегодня уже успешно реализуется в нескольких регионах страны, в числе которых Липецкая, Калининградская и Архангельская области, Ханты-Мансийский автономный округ, Республика Башкортостан, Хабаровский край и других.

Воспалительные изменения гортани на фоне острых респираторных заболеваний: вопросы диагностики и терапии

А. И. Асманов*, ¹, кандидат медицинских наук

Н. Д. Пивнева*, кандидат медицинских наук

Д. В. Дегтярева**, кандидат медицинских наук

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

** ФГБУ НКЦО ФМБА России, Москва

Резюме. Острый ларингит — одно из наиболее частых заболеваний в структуре ЛОР-патологии у детей. Возникающая при этом дисфония является основным клиническим проявлением данного заболевания. Оценена эффективность комплексного лечения дисфонии при остром ларингите у детей. В исследование вошло 77 детей в возрасте от 6 до 17 лет.

Ключевые слова: дети, острый ларингит, дисфония, лечение.

Abstract. Acute laryngitis is one of the most common diseases in the structure of ENT-pathology in children. Dysphonia which arises in this connection is the main clinical manifestation of this disease. Efficiency of complex therapy of dysphonia in acute laryngitis in children was evaluated. The study included 77 children at the age from 6 to 17 years.

Keywords: children, acute laryngitis, dysphonia, treatment.

Острые респираторные заболевания представляют собой огромную полиэтиологическую группу инфекционных заболеваний респираторного тракта, сходных по эпидемиологическим характеристикам, механизмам развития и клиническим проявлениям. Одним из наиболее частых осложнений острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей, в связи с особенностями детского респираторного тракта, является острый ларингит (ОЛ).

По данным ряда авторов [1, 2], ОЛ является одним из самых распространенных заболеваний гортани. Многие врачи-клиницисты сходятся во мнении, что реальные показатели заболеваемости выше официально приводимых данных. По данным одних авторов [1], воспалительные заболевания гортани занимают второе место среди всей ЛОР-патологии, выявленной при массовом осмотре детей в организованных детских коллективах. По данным других авторов [2], на долю острого ларингита приходится от 0,5% до 3%.

Диагностика заболеваний гортани у детей всегда была сложной проблемой, что было обусловлено трудностью осмотра гортани ребенка, особенно раннего возраста, в связи с анатомическими и поведенческими особенностями. Но на сегод-

няшний день, в эпоху эндоскопии, при наличии ригидного эндоскопа, фибриноларингоскопа, стробоскопии и видеоэндоскопической системы эта проблема решена. Фибриноларингоскопия с применением тонкого фиброскопа (2,4 мм) особенно удобна у детей и позволяет в деталях оценить эндоскопические ориентиры нормального голосового аппарата при дыхании и фонации, а при необходимости выполнить фото или видеозапись. Так, признаками здоровой гортани считают розовый цвет слизистой, матовость голосовых складок, смыкание голосовых складок на всем протяжении, свободные валлекулы и грушевидные синусы, отсутствие слизи, новообразований и асимметрии (рис. 1).

ОЛ представляет собой острое воспаление слизистой оболочки гортани. Это заболевание может носить как первичный характер, так и являться осложнением других инфекционных болезней (ОРВИ, грипп, коклюш и т. д.). Этому способствует активный рост возбудителей, постоянно сапрофитирующих в гортани.

Наиболее частыми возбудителями ОЛ у детей являются вирусы. При этом в воспалительный процесс может вовлекаться трахеобронхиальное дерево. Клинически заболевание проявляется остро возникшей дисфонией, кашлем, болью в горле. При осмотре отмечается гиперемия задней стенки глотки. Однако данное состояние редко осложняется присоединением трахеобронхита бактериальной этиологии [3].

Стекание патологического отделяемого по задней стенке глотки (postnasal drip syndrome) на фоне воспалительных заболеваний носоглотки у детей (риносинусит, аденоидит) может быть причиной развития вторичного (реактивного) ларингита [4].

Клиническая симптоматика ОЛ у детей, возникшего как осложнение ОРВИ, может иметь неярко выраженный характер, проявляясь в виде незначительной дисфонии (осиплость, охриплость). В свою очередь это может приводить к позднему обращению за медицинской помощью или недооценке состояния пациентов, неадекватному назначению терапии, направленной на купирование ОЛ, либо отсутствию лечения как такового. При этом следует отметить, что при неэффективном лечении первого эпизода ларингита существует риск рецидива воспалительного процесса в гортани, вплоть до его хронизации [5]. Поэтому крайне важным является назначение своевременной и рациональной терапии ОЛ у данной группы.

Основным клиническим проявлением ОЛ является нарушение голоса — дисфония. Под дисфонией понимают охриплость или осиплость вплоть до полной потери голоса — афонии. При осмотре отмечается отек и гиперемия голосовых складок, что препятствует их нормальному колебанию в фазе фонации, приводя к возникновению дисфонии. Лечение нарушения голоса зависит от этиологического фактора и состояния дыхательной функции. В большинстве случаев, учиты-

¹ Контактная информация:
alan-asmanov@yandex.ru

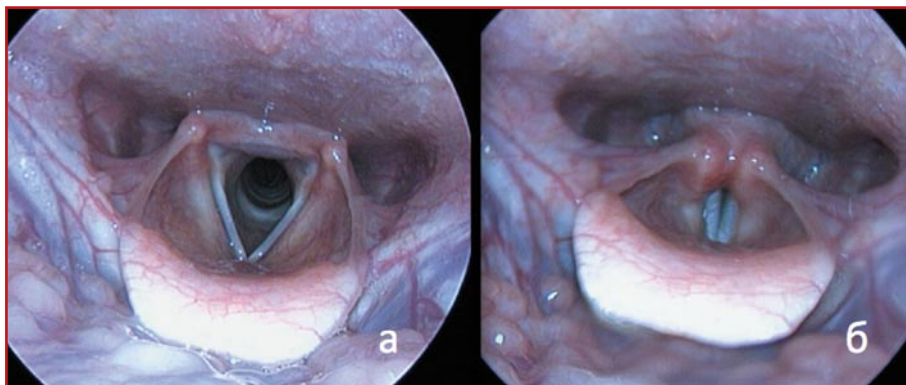


Рис. 1. Эндоскопическая картина гортани здорового ребенка при свободном дыхании (а) и при фонации (б)



Рис. 2. Узелки голосовых складок у ребенка 3 лет

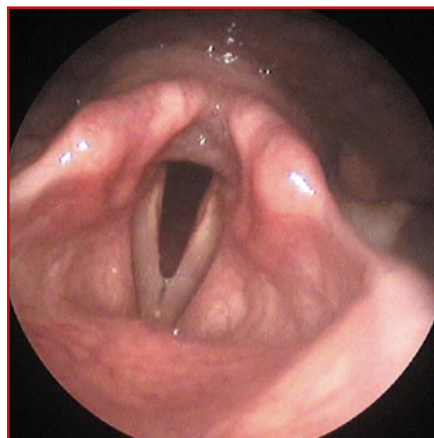


Рис. 3. Эндоскопическая картина острого ларингита у ребенка 8 лет

вая многообразие факторов, влияющих на качество голоса, необходим комплексный подход [6, 7]. Однако следует отметить, что на сегодняшний день во всем мире нет четких стандартов и руководств по лечению ОЛ. Поэтому вопрос о выборе препарата для лечения больного с дисфонией порой достаточно сложен. В базисную терапию входят ингаляции с противовоспалительными препаратами, иногда кортикостероиды по показаниям. Препаратами выбора в данной ситуации могут также стать гомеопатические средства, они с успехом могут быть использованы в симптоматической терапии ОЛ. Однако использование классических гомеопатических средств в широкой практике ограничено необходимостью специальных знаний по гомеопатии. Для широкого круга практикующих врачей привычнее и понятнее использование комплексных гомеопатических препаратов. Адаптированным к использованию врачом является комплексный гомеопатический препарат Гомеовокс®, который успешно применяется в 27 странах мира, в том числе в России с 2005 г.

Гомеовокс® специально разработан для лечения охриплости и восстановле-

ния голоса. В состав препарата входят природные компоненты, оказывающие выраженное противовоспалительное и муколитическое действие (табл. 1).

Гомеовокс® включен в различные актуальные регламентирующие документы, в том числе в методические рекомендации коллектива авторов «Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей», Москва, Санкт-Петербург, 2017.

Показаниями к его применению являются как функциональная, так и органическая дисфония у пациентов старше 6 лет. В настоящее время Гомеовокс® единственный лекарственный препарат, официально рекомендованный при различных нарушениях голоса, в том числе при ларингитах, потере голоса, хрипоте и усталости голосовых складок [17]. Эффективность препарата при лечении различной патологии гортани подтверждена рядом исследований [8, 9]. В инструкции по применению четко расписаны способы и дозировки приема препарата. Выпускается препарат в виде драже для рассасывания по 60 шт. в упаковке.

На базе НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева было проведено срав-

нительное исследование, целью которого являлась оценка эффективности традиционной терапии ОЛ в комбинации с препаратом Гомеовокс® у детей.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования были обследованы 86 детей с жалобами на остро возникшую дисфонию на фоне ОРВИ в возрасте от 6 до 17 лет. Всем детям на первом приеме, помимо рутинного оториноларингологического осмотра, была проведена фиброларингоскопия для оценки состояния гортани. При более тщательном сборе анамнеза было установлено, что у 7 детей родители ранее уже отмечали явления дисфонии, а также у 2 мальчиков в возрасте 12 и 13 лет была заподозрена дисфония на фоне мутационного периода становления голоса (табл. 2). По результатам эндоскопического обследования у 7 (8%) детей были диагностированы узелки голосовых складок, а также в двух случаях (2,3%) был поставлен диагноз «мутационная дисфония» (рис. 2). Данные диагнозы явились критерием исключения из группы исследования. У оставшихся 77 детей был диагностирован ОЛ: отек и гиперемия слизистой надскладкового отдела гортани, гиперемия и отек голосовых складок, их недосмыкание при фонации (рис. 3).

Всем детям были назначены: этиотропное и симптоматическое лечение ОРВИ, щелочные ингаляции, по показаниям — глюкокортикостероиды, системная антибактериальная терапия (в случае клинических проявлений присоединения бактериальной инфекции). В основную группу вошло 40 детей, которым для непосредственного лечения дисфонии был назначен Гомеовокс® в лечебной дозе по 2 таблетки каждый час (не более 24 таблеток в сутки), по мере улучшения состояния — по 2 таблетки 5 раз в день. Контрольную группу составили 37 детей, лечение которых проводилось без препарата Гомеовокс®.

Повторный осмотр пациентов осуществлялся на 3-и и на 6-е сутки лечения. Пациентам проводилась фиброларингоскопия. При повторном сборе анамнеза в обеих группах обращали внимание на временные интервалы и динамику (или ее отсутствие) регресса дисфонии. В опытной группе также особое внимание уделялось при сборе анамнеза на наличие или отсутствие каких-либо трудностей, связанных с приемом препарата, особенно у детей дошкольного возраста.

Результаты исследования

При анализе результатов на 3-и сутки лечения улучшение качества голоса отмечалось у 22 (55%) пациентов основной группы, в комплексном лечении которых использовался Гомеовокс®, и у 19 (51,35%) пациентов контрольной группы. Отсутствие жалоб на нарушение голоса к 3-му дню терапии отмечалось у 9 (22,5%) пациентов основной группы, что в 1,6 раза чаще по сравнению с группой контроля, в которой подобные жалобы перестали предъявлять только 5 (13,5%) пациентов (рис. 4). Несмотря на проводимое в течение 3 суток лечение, отсутствие положительной динамики в улучшении качества голоса отмечалось у 13 (35,1%) пациентов контрольной группы и лишь у 9 (22,5%) пациентов основной группы.

Таким образом, включение препарата Гомеовокс® в схему лечения пациентов с ОЛ позволило восстановить качество голоса и ускорить выздоровление у большего количества пациентов, нежели в контрольной группе.

При проведении фиброларингоскопического обследования купирование признаков острого воспаления слизистой оболочки гортани к 3-му дню терапии отмечалось в 2,3 раза чаще у пациентов основной группы, то есть при использовании лекарственного препарата Гомеовокс®, нежели в группе контроля. Нормализация ларингоскопической картины отмечалась у 5 (12,5%) пациентов основной и лишь у 2 (5,4%) пациентов контрольной группы (рис. 5). Уменьшение отека и гиперемии надскладкового отдела гортани и голосовых складок отмечено у 28 (70%) детей основной и у 25 (67,5%) детей контрольной группы.

При проведении осмотра на 6-е сутки лечения все 40 (100%) пациентов основной группы не предъявляли жалобы на дисфонию, при проведении фиброларингоскопии у 38 (95%) детей отмечено полное восстановление нормальной ларингоскопической картины (рис. 6). У 2 (5%) детей сохранялась умеренная гиперемия слизистой надгортанника. Им была рекомендована консультация гастроэнтеролога, так как в анамнезе были указания на срыгивания и боль в животе после приема пищи.

Среди детей контрольной группы, не получавших Гомеовокс® в качестве терапии дисфонии, на 6-е сутки лечения сохранялись жалобы на осиплость у 7 (18,9%) пациентов, остальные 30 (81%) детей жалоб на нарушение голоса не предъявляли. При проведении фиброларингоскопии у 8 (21,6%) пациентов сохранялась умеренная гиперемия слизи-

Активные компоненты препарата Гомеовокс®

Таблица 1

Действие	Компонент	
Противовоспалительное	<i>Aconitum napellus</i> (аконит аптечный) При остром воспалении, сухости, онемении, жжении и саднении в горле	
	<i>Arum triphyllum</i> (аронник трехлистный) При охриплости, потере голоса при попытке петь или говорить	
	<i>Ferrum phosphoricum</i> (железо фосфорнокислое) При ларингите, красном, воспаленном зеве, жестком, сухом кашле	
	<i>Calendula officinalis</i> (календула) При кашле с охриплостью. Оказывает противовоспалительный эффект, регенерирует ткани, заживляет трещины и эрозии	
	<i>Belladonna</i> (красавка) При ощущении царапания, инородного тела в горле, при щекочущем, сухом кашле, гипертрофии слизистой оболочки глотки, потере голоса и хрипоте	
	<i>Mercurius solubilis</i> (меркуриус растворимый) При приступах сухого кашля, одышке, болях в груди при дыхании и кашле	
	<i>Hepar sulphur</i> (известковая серная печень) При ларингите, ложном крупе, колющих болях в горле	
Муколитическое	<i>Populus candicans</i> (тополь) При саднении и болезненности в горле, сухости в глотке и гортани, сухом кашле, стекании слизи по задней стенке глотки, хрипоте и осиплости	
	<i>Spongia tosta</i> (сушеная морская губка) При обструкции в области гортани, сухом, приступообразном «лающем» кашле	
	<i>Kalium bichromicum</i> (калий двухромовокислый) При вязкой трудноотделяемой мокроте, ларингите, громком, прерывистом кашле с металлическим звуком	
	<i>Bryonia</i> (переступень) При охриплости, сухом, отрывистом кашле с вязкой слизью в гортани и трахее	

стой надскладкового отдела гортани, при этом голосовые складки были бледные, матовые, свободный край ровный.

Назначение препарата Гомеовокс® пациентам с острым ларингитом уже в первые сутки лечения способствует нормализации ларин-

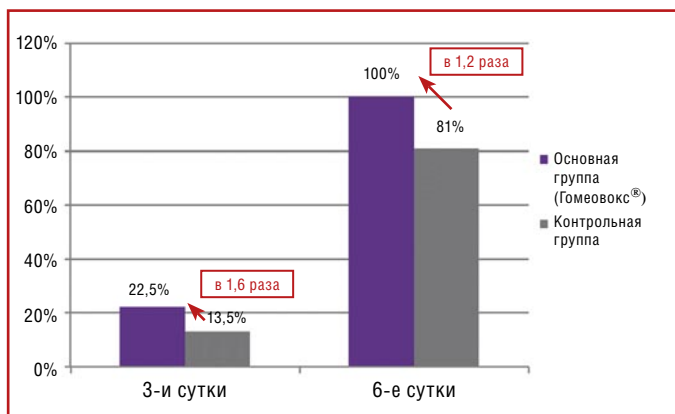


Рис. 4. Купирование дисфонии на 3-и и 6-е сутки заболевания

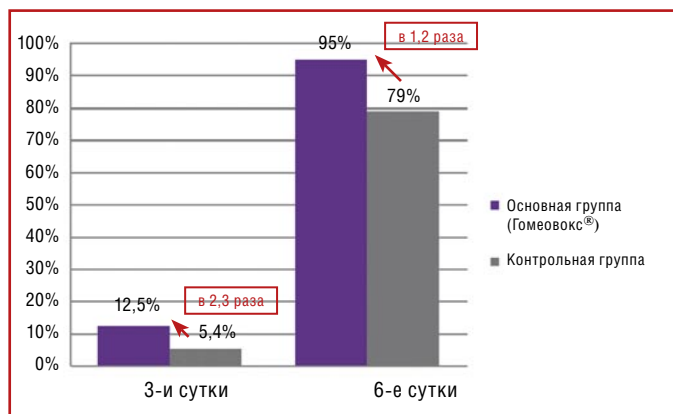


Рис. 5. Нормализация ларингоскопической картины на 3-и и 6-е сутки заболевания

Дифференциальная диагностика дисфонии различной этиологии

Таблица 2

Виды дисфонии		Жалобы	Данные диагностической эндоскопии гортани
Функциональная Временное нарушение голосовой функции при отсутствии органической патологии гортани	Мутационная	Затруднение при разговоре высоким голосом; частое откашливание	Голосовая щель треугольной формы, обильное количество слизи
	Гипотонусная	Периодическая осиплость Быстрая утомляемость голоса	Симптом зияния гортанных желудочков, при фонации — недосмыкание голосовых складок (линейная щель)
	Гипертонусная	Резкий прерывистый голос Выраженная охриплость	Диагностируется чрезмерное смыкание голосовых складок в фазе фонации
	Спастическая	Напряженно-сдавленная, прерывистая речь Дрожание голоса Охриплость Афония Неразборчивая речь	Абдукционный тип — несмыкание голосовых складок Аддукционный тип — чрезмерное смыкание голосовых складок
	При остром ларингите	Внезапное нарушение голоса на фоне ОРВИ или сразу после него	Ярко выраженная гиперемия всех отделов гортани, сосудистая инъекция
Органическая Нарушение голоса, носящее временный или постоянный характер, вызванное либо органической патологией гортани, либо заболеванием других органов и систем, приводящих к нарушению голосового аппарата	При хроническом ларингите	Осиплость/охриплость В течение длительного времени (иногда может быть с рождения)	Надскладочный отдел без особенностей Голосовые складки — умеренно выраженная гиперемия слизистой, свободный край имеет одностороннее/двустороннее утолщение (узелки голосовых складок, папилломы, кисты). При фонации — недосмыкание голосовых складок в форме треугольной щели, песочных часов
	Дисфония при рефлюкс-ларингите	Дисфония более выражена по утрам, частые покашливания, сухость, жалобы на диспепсические явления	Умеренно выраженные гиперемия и сосудистая инъекция слизистой в области черпаловидных хрящей, гиперемия задней трети голосовых складок



Рис. 6. Эндоскопическая картина гортани здорового ребенка 6 лет после курса терапии в сочетании с препаратом Гомеовокс®

госкопической картины гортани, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии компонентов препарата.

При оценке переносимости препарата родители детей контрольной группы

в 100% случаев оценивали как отличную, никаких аллергических реакций выявлено не было.

Обсуждение

Нарушение голоса разной степени выраженности, возникающее при ОЛ у детей, является основной жалобой при обращении родителей за квалифицированной медицинской помощью. В структуре общей патологии ЛОР-органов частота случаев возникновения дисфонии разнится от 4,4% до 30,3% [10–15]. Столь значительный разброс данных связан, скорее всего, с различными методиками, используемыми авторами в своих исследованиях.

Учитывая риск хронизации воспалительного процесса у детей, крайне важно своевременное назначение не только эффективного, но максимально безо-

пасного лечения. В противном случае велика вероятность больших медико-социальных потерь, удлинения и увеличения кратности курсов лечения, увеличения количества койко-дней, проведенных в стационаре, пропуска занятий детьми и подростками в школе, в институте, выплат пособий по уходу за ребенком родителям [16].

В ходе нашего исследования было установлено, что степень выраженности дисфонии напрямую коррелировала с нагрузкой на голосовой аппарат ребенка. Особенно ярко это было выражено у детей младших возрастных групп. Чрезмерная нагрузка, особенно в шумном помещении, являлась основной причиной усиления выраженности нарушения голоса. Таким образом, отсроченное наступление положительной динамики в ходе лечения ОЛ или затяжное проявление дисфонии могло быть в первую

очередь связано именно с этим фактором риска. Нарушение носового дыхания, ринорея, острый фарингит — все эти клинические проявления ОРВИ также играли немаловажную роль в клиническом течении дисфонии.

В нашем исследовании при опросе родителей особое внимание обращалось, насколько тщательно выполнялись предписания врача, не было ли пропуска приема препаратов, насколько удобно и комфортно для родителей и детей проходило лечение. Ни один из пациентов или их родителей не испытывал трудностей при приеме лекарственных средств, в том числе при приеме препарата Гомеовокс®.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что препарат Гомеовокс® имеет выраженный положительный эффект при купировании дисфонии на фоне ОЛ у детей. А именно, уже в первые сутки лечения у большего количества пациентов с ОЛ отмечается улучшение качества голоса или полное его восстановление. К концу терапии, к 6-му дню лечения, у 100% пациентов, принимающих Гомеовокс®, голос полностью восстанавливается.

Назначение препарата Гомеовокс® позволяет уже в первые дни терапии значительно уменьшить воспалительные

изменения в гортани, а также позволяет полностью нормализовать ларингоскопическую картину у 95% детей к 6-м суткам лечения.

Опрос родителей и пациентов основной группы показал хорошую переносимость препарата Гомеовокс® и высокую приверженность к лечению.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование подтвердило высокую эффективность препарата Гомеовокс® в лечении дисфонии у детей при ОЛ. Включение препарата Гомеовокс® в схему терапии острого ларингита у детей позволяет быстрее восстановить качество голоса, купировать воспалительные явления в гортани и тем самым сократить длительность заболевания.

Учитывая результаты исследования препарата Гомеовокс®, его признанную эффективность и наличие официально зарегистрированных показаний к применению при ларингитах и различных нарушениях голоса, целесообразно рекомендовать лекарственный препарат Гомеовокс® в качестве необходимого компонента в комплексной терапии воспалительных заболеваний гортани. ■

Литература

1. Радциг Е. Ю., Ермилова Н. В., Селькова Е. П. Ларингит у детей: этиология, распространенность и способы профилактики // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2013. Т. 92. № 5. С. 63–68.
2. Романенко С. Г., Павлихан О. Г., Гуров А. В., Изотова Г. Н., Лесогорова Е. В. Место макролидов в антибактериальной терапии острого неосложненного ларингита // Медицинский совет. 2013. № 2. С. 13–17.
3. Cohen S. M., Kim J., Roy N. et al. Prevalence and causes of dysphonia in a large treatment-seeking population // Laryngoscope. 2012; 122: 343–348.
4. Lin Chung E., Yan H., Tou J. et al. Clinical analysis for 56 cases of postnasal drip syndrome // Am J Rhinol Allergy. 2013 Aug; 27 (15): 847–849.
5. Kiakojoury K., Dehghan M., Hajizade F. et al. Etiologies of dysphonia in patients referred to ENT clinics based on videolaryngoscopy // Iran J Otorhinolaryngol. 2014; 26: 169–174.
6. Wilson D. K. Children's voice problems. In: Voice Problems of children, 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1987. P. 1–15.
7. Colton R. H., Casper J. K., Leonard R. Understanding Voice Problems: A physiological perspective for diagnosis and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. P. 498.
8. Степанова Ю. Е., Готовыхина Т. В., Корнеев А. А., Корень Е. Е. Комплексное лечение дисфоний у лиц голосоречевых профессий // Вестник оториноларингологии. 2017; 82 (3): 48–53.

За полным списком литературы обращайтесь в редакцию,

www.homeovox.ru

ГОМЕОВОКС®

С заботой о Вашем голосе!

СПЕЦИАЛЬНО РАЗРАБОТАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОХРИПЛОСТИ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГОЛОСА¹



BOIRON®

Реклама

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Гомеовокс®.
Регистрационное удостоверение П N009837
Материал для специалистов

Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина в лечении острых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей

Р. С. Козлов*, ¹, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

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

* МАКМАХ, Смоленск

** ФГКУ ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва

Резюме. Инфекция нижних дыхательных путей (ИНДП) является одним из наиболее частых заболеваний в амбулаторной практике. Амоксициллин в лекарственной форме таблетки диспергируемые продемонстрировал высокую клиническую эффективность в стартовой антибактериальной терапии острых бактериальных ИНДП (за исключением пневмонии). Антибактериальная терапия амоксициллином в лекарственной форме таблетки диспергируемые была хорошо переносимой.

Ключевые слова: инфекция нижних дыхательных путей, стартовая антибиотикотерапия, амоксициллин.

Abstract. Lower-respiratory-tract infection (LRTI) is one of the most common acute diseases managed in primary care. Amoxicillin in dispersible tablet drug formulation demonstrated high clinical effectiveness in initial antibiotic treatment of acute bacterial LRTI (when pneumonia is not suspected). Antimicrobial treatment with amoxicillin in dispersible tablet drug formulation was well tolerated.

Keywords: lower-respiratory-tract infection, initial antibiotic treatment, amoxicillin.

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека и до настоящего времени занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Так, среди населения России заболеваемость хроническим бронхитом, рассчитанная на обращаемости больных за медицинской помощью, составляет около 10–20%. В отношении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) известно, что в настоящее время это глобальная проблема, так как число пациентов достигает 15% взрослого населения развитых стран [1–4], а ежегодное число умерших составляет более 3 млн человек [5].

В подавляющем числе случаев (75–80%) обострение ХОБЛ обусловлено именно инфекционными агентами. Среди них доминирующее значение имеют бактериальные возбудители — *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* [6–7].

Реже в образцах мокроты пациентов с обострением ХОБЛ выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представителей семейства Enterobacteriaceae (табл. 1).

Под обострением ХОБЛ понимается ухудшение в состоянии пациента, возникшее остро и сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для модификации терапии [1, 3]. В случае обострения ХОБЛ решение о назначении антибактериальной терапии в рутинной амбулаторной клинической практике рекомендуется принимать на основании клинических признаков и биологических маркеров бактериальной этиологии обострения: ведущего респираторного симптома — увеличение степени гнойности мокроты в сочетании с одним или двумя другими респираторными симптомами: появление или усиление одышки, увеличение объема отделяемой мокроты. При наличии возможности проведения теста на уровень С-реактивного белка (СРБ) назначение антибактериальной терапии

пациентам с легкой или средней степенью тяжести ХОБЛ (ОФВ₁ > 50%) рекомендуется проводить при уровне СРБ ≥ 40 мг/л в сочетании с увеличением степени гнойности мокроты, что свидетельствует в пользу бактериальной этиологии обострения заболевания [26–28].

Острый бронхит (ОБ) также является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью в амбулаторной практике [8–9]. Известно, что в США ОБ диагностируется более чем у 2,5 млн человек ежегодно [10], в Великобритании заболеваемость ОБ составляет около 40% год [11], а в Австралии каждая пятая причина вызова врача общей практики обусловлена течением острого бронхита [12].

В подавляющем числе случаев этиологическими агентами ОБ у взрослых являются респираторные вирусы (табл. 2). Спектр возбудителей представлен вирусами гриппа А и В, парагриппа, а также респираторно-синцитиальным вирусом, человеческим метапневмовирусом, реже заболевание обусловлено коронавирусной, аденовирусной и риновирусной инфекцией [9, 13]. Причиной ОБ могут также быть *S. pneumoniae*, *H. influenzae*,

¹ Контактная информация:
Roman.Kozlov@antibiotic.ru

M. catarrhalis. На долю *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* приходится не более 5–7% от всех случаев заболевания [14].

Применение антибактериальных препаратов при ОБ до настоящего времени является камнем преткновения практической медицины [15–17]. Так, в целом ряде клинических исследований был сделан вывод о том, что антибиотики не оказывают никакого влияния на улучшение состояния пациентов, а их применение сопровождается целым рядом нежелательных реакций [18–19].

В соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями амоксициллин является препаратом первого выбора в лечении острых ИНДП бактериальной этиологии [2, 22]. Стоит отметить, что в последние годы актуальной проблемой является распространение среди пневмококков (наиболее актуальный возбудитель ИНДП) штаммов со сниженной чувствительностью к β-лактамам антибиотикам и рост устойчивости к макролидам [20]. Как показывает российское многоцентровое исследование CERBERUS, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину, цефалоспорином III поколения и эритромицину (референсный антибиотик для определения чувствительности к 14- и 15-членным макролидам) в 2011–2012 гг. составил 3,8%, 2,8% и 15,4% соответственно, и данная негативная тенденция может усугубляться с течением времени [21].

Поскольку на сегодняшний день назначение эффективного антибактериального препарата не только снижает продолжительность периода нетрудоспособности, уменьшает риск развития осложнений, но и вносит вклад в решение глобальной проблемы антибиотикорезистентности, необходимы современные данные об эффективности амоксициллина в терапии острых бактериальных ИНДП. При выборе лекарственной формы амоксициллина необходимо принимать во внимание, что современные пероральные лекарственные формы антибиотиков, такие как таблетки диспергируемые, имеют определенные преимущества перед традиционными лекарственными формами в виде капсул, таблеток, покрытых пленочной оболочкой [23, 24]. Данное наблюдательное исследование было посвящено изучению эффективности диспергируемых таблеток амоксициллина (Флемоксин Солютаб®) в стартовой антибактериальной терапии ИНДП

Значение микроорганизмов в обострении ХОБЛ [6]

Таблица 1

Микроорганизм	Частота обнаружения, %
<i>Haemophilus influenzae</i>	20–30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–15
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10–15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5–10
Enterobacteriaceae	Редко
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Редко
<i>Staphylococcus aureus</i>	Редко
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3–5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–2
Вирусы	
Риновирусы	20–25
Вирусы парагриппа	5–10
Вирусы гриппа	5–10
Респираторно-синцитиальный вирус	5–10
Коронавирусы	5–10
Аденовирусная инфекция	3–5
Человеческий метапневмовирус	3–5

бактериальной этиологии у взрослых пациентов в амбулаторной практике.

Целью настоящего исследования являлась оценка клинической эффективности и переносимости стартовой терапии диспергируемых таблеток амоксициллина у больных острой ИНДП (кроме пневмонии) с предполагаемой или подтвержденной бактериальной этиологией.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Проспективное неинтервенционное исследование эффективности и переносимости диспергируемых таблеток амоксициллина в стартовой антибактериальной терапии взрослых пациентов с острыми бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей (за исключением пневмонии) в российской амбулаторной практике (FLeRIT).

В исследование включались взрослые пациенты (старше 18 лет) с острой ИНДП (кроме пневмонии) с подтвержденной или предполагаемой бактериальной этиологией, которые обращались за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения в разных регионах РФ. Диагностика острых бактериальных ИНДП и назначение антибактериальной терапии проводились в рамках

рутинной амбулаторной клинической практики и основывались на рекомендуемых клинических критериях (лихорадка, кашель с отделением гнойной мокроты, лабораторные признаки ИНДП бактериальной этиологии и пр.) [2, 9, 26, 27]. Решение о назначении амоксициллина принималось лечащим врачом до решения о включении пациента в исследование.

В период с октября 2015 г. по январь 2016 г. восемьдесят врачей общей практики амбулаторного звена набирали в исследование взрослых пациентов с острыми ИНДП (за исключением пневмонии) бактериальной этиологии, которые лечились амоксициллином в лекарственной форме таблетки диспергируемые в качестве стартовой антибактериальной терапии. Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов с отсутствием новых или ухудшением симптомов острых бактериальных ИНДП на 7-й день лечения. Вторичные конечные точки включали долю пациентов с отсутствием новых или ухудшением симптомов острых бактериальных ИНДП на 7-й день лечения в группах пациентов с возрастом 60 лет и старше, некурящих, пациентов с сопутствующими заболеваниями: ХОБЛ, бронхиальная астма, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

Таблица 2

Инфекционные агенты и неинфекционные триггеры развития ОБ

Вирусы	Вирусы гриппа, аденовирус, коронавирус, вирус Коксаки, энтеровирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус
Бактерии	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Неинфекционные причины	Аэрополлютанты, вулканическое загрязнение воздуха, аммиак, табак, металлические микроэлементы и др.

Количество пациентов с клиническим выздоровлением или улучшением (n = 818)

Таблица 3

Визиты	Число пациентов, абс. (%)
Визит 2 (7 ± 1 день)	666 (81,4%)
Завершающий визит (4 недели после визита 2)	800 (97,8%)

а также оценку переносимости антибактериальной терапии.

Оценка клинической эффективности и безопасности проводилась в соответствии с обычной клинической практикой. В ходе визита 1 врач-исследователь диагностировал острую бактериальную ИНДП (без симптомов пневмонии) и, если принималось решение о назначении амоксициллина, информировал пациента о нежелательных реакциях антибиотикотерапии, и больным подписывалось информированное согласие об участии в исследовании. Врач регистрировал в индивидуальной регистрационной карте сопутствующие заболевания, клинические признаки и тяжесть исходных симптомов острой бактериальной ИНДП на визитах 1 и 2 (день 7 ± 1). В последующем врачом проводился телефонный контакт (завершающий визит) с пациентом через 28 дней после визита 2 для анализа безопасности проводившейся фармакотерапии.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 818 взрослых пациентов (321 мужчина и 497 женщин) с диагнозом «острая бактериальная ИНДП», которые получали антибактериальную терапию амоксициллином в лекарственной форме таблетки диспергируемые. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 46,5 ± 17,6 года. Группа пациентов в возрасте 60 лет и старше составляла 210/818 (25,7%), некурящих — 635/818 (77,6%), с ХОБЛ — 31/818 (3,8%), с бронхиальной астмой — 28/818 (3,4%), с сопутствующими заболеваниями ЖКТ — 151/818 (18,5%) пациентов. Наиболее распространенными сим-

птомами острой бактериальной ИНДП при обращении были интенсивный продуктивный кашель с отделением гнойной мокроты и лихорадка.

В большинстве случаев (76,2%) длительность назначения амоксициллина составила 7 дней. Наиболее часто назначаемые схемы лечения амоксициллином были 1000 мг 2 раза в день (50,1%) и 500 мг 3 раза в день (42,7%). Общее число пациентов, получавших сопутствующую терапию, составляло 622/818 (76,0%). Как правило, назначались муколитики 313/818 (38,3%) и бронходилататоры 88/818 (10,8%).

Доля пациентов с отсутствием новых или ухудшением симптомов острой бактериальной ИНДП на 7 ± 1 день лечения во всей исследуемой группе пациентов была 92,8% [(759/818), 95% ДИ 91,0–94,6]. В группе пациентов 60 лет и старше доля пациентов с отсутствием новых или ухудшением симптомов острой бактериальной ИНДП на 7 ± 1 день лечения составила 91,4% [(192/210), 95% ДИ 87,6–95,2], в группе некурящих — 92,1% [(585/635), 95% ДИ 90,0–94,2], в группе пациентов с ХОБЛ — 93,5% [(29/31), 95% ДИ 84,8–100], в группе пациентов с бронхиальной астмой — 92,9% [(26/28), 95% ДИ 83,4–100], в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями ЖКТ — 89,4% [(135/151), 95% ДИ 84,5–94,3]. К завершающему визиту 33 случая несерьезных побочных реакций было зарегистрировано у 26 (3,2%) пациентов. Не было зарегистрировано ни одной серьезной побочной реакции.

В табл. 3 представлены данные по количеству пациентов с клиническим выздоровлением или улучшением в процессе лечения. Показатель клинического выздоровления или улуч-

шения, которое не требовало продолжения или смены антибактериальной терапии, по окончании лечения, оцениваемый на завершающем визите, составил 97,8%.

Необоснованно широкое использование антибиотиков при ИНДП является глобальной проблемой. Так, например, в США около 3/4 всех выписываемых на амбулаторном этапе антибиотиков рекомендуются именно для лечения острых респираторных инфекций и частота назначения антибиотиков при ОБ достигает 70–90% [28, 29]. Результаты российского исследования показали, что частота стартовой антибиотикотерапии при ОБ достигает 85% [17]. Между тем хорошо известно, что среди причин селекции и распространения лекарственноустойчивых микроорганизмов (в том числе и респираторных патогенов) наибольшее значение имеет объем проводимой антимикробной химиотерапии.

Немалый вклад в распространение устойчивости внебольничных респираторных патогенов к антибактериальным препаратам принадлежит несбалансированной структуре назначения антибиотиков в амбулаторной практике. Так, согласно данным опроса российских поликлинических врачей, первое и второе места в назначении антибиотиков при острых ИНДП в амбулаторной практике занимают защищенные аминопенициллины и макролиды соответственно. При этом, согласно клиническим рекомендациям, на первом месте при острых неосложненных ИНДП без предшествующего приема антибиотиков и факторов риска должен применяться амоксициллин, который в назначениях врачей идет лишь на четвертом месте. Выбор амоксициллина, как препарата для стартовой терапии ИНДП для большинства пациентов, объясняется его высоким профилем безопасности и низким потенциалом развития резистентности [22, 31].

В этой связи особые надежды возлагаются на активность различных научных обществ по созданию и продвижению клинических рекомендаций, а также

проведению других образовательных инициатив для врачей, направленных на снижение необоснованного применения антибиотиков. Целесообразно рассмотреть возможность внедрения в деятельность амбулаторно-поликлинических учреждений практику определения биологических маркеров бактериального воспаления, таких как прокальцитонин, который может повышаться при некоторых бактериальных инфекциях, что делает возможным его использование для определения показаний к назначению или отмены антибактериальной терапии [17].

Назначение антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ также представляет не меньшую проблему. Последний метаанализ не показал уверенных результатов в пользу антибактериальной терапии пациентов с обострением ХОБЛ (легкой или средней степенью тяжести) в амбулаторных условиях. Данные результаты говорят о необходимости более тщательного использования клинических признаков и биомаркеров бактериальной этиологии обострения, которые помогли бы идентифицировать пациентов, нуждающихся в антибиотиках, и оградить от них тех, кому антибиотик не принесет пользы [27, 30].

Выводы

Таким образом, в данном исследовании амоксициллин в лекарственной форме таблетки диспергируемые продемонстрировал высокую клиническую эффективность стартовой антибактериальной терапии острых бактериальных ИНДП (за исключением пневмонии). Доля пациентов с отсутствием новых или ухудшением симптомов острых бактериальных ИНДП на 7 ± 1 день лечения была схожей между изучаемыми группами пациентов и составила порядка 90% без достоверных различий между группами в соответствии с 95% доверительным интервалом. Клиническое выздоровление или улучшение по окончании антибактериальной терапии наблюдалось у 97,8% пациентов. Антибактериальная терапия диспергируемыми таблетками амоксициллина была хорошо переносимой пациентами. ■

Дополнительная информация:
данное исследование проводилось
при поддержке компании «Астеллас».
Acknowledgment: This study was conducted
with support of Astellas company.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Авдеев С. Н. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2014. Доступно на: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>.
3. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Rev Prat 2004; 54 (13): 1408–13.
4. Fuhrman C., Delmas M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France // Rev Mal Respir. 2010; 27 (2): 160–168.
5. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization. Geneva, Switzerland.
6. Sethi S., Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. 2008; 359: 2355.
7. Diederens B. et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Eur Respir. J 2007; 30: 240–244.
8. Albert R. Diagnosis and treatment of acute bronchitis // Am. Fam. Physician. 2010. V. 82. № 11. P. 1345–1350.
9. Зайцев А. А. Острый бронхит: диагностика и лечение // Терапия. 2017. № 1 (11). 31–35.
10. Knutson D., Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis // Am. Fam. Physician. 2002. V. 65. № 10. P. 2039–2044.
11. Wark P. Bronchitis (acute) // Clin. Evid. 2011. P. 1508.
12. Meza R. A. The management of acute bronchitis in general practice results from the Australian morbidity and treatment survey // Aust Fam Physician. 1994. № 23. P. 1550–1553.
13. Ott S. et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza // Pneumologie. — 2010. V. 64. N. 1. P. 18–27.
14. Wadowsky R. et al. Evaluation of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults // Journal of Clin. Microbiol. 2002. № 40. P. 637.
15. Franck A. J., Smith R. E. Antibiotic use for acute upper respiratory tract infections in a veteran population // J Am Pharm Assoc (2003). 2010, Nov-Dec; 50 (6): 726–729.
16. Wark P. Bronchitis (acute) // Clin. Evid. 2011. P. 1508.
17. Зайцев А. А., Кулагина И. И. Фармакотерапия острого бронхита // Consilium medicum. 2012; № 11, т. 14: 16–21.
18. Lior C. et al. Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol // BMC Pulm Med. 2011. № 11. P. 38–47.
19. Smucny J. et al. Antibiotics for acute bronchitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 4. P. 245.
20. Jones R., Jacobs M., Sader H. Evolving trends in Streptococcus pneumoniae resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia // Int J Antimicrob Agents. 2010; 36: 197–204.
21. Козлов П. С. и соавт. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в РФ (Исследование CERBERUS) // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2015, т. 17, № 3. с. 217–226.
22. Woodhead M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — full version // Clin Microbiol Infect. 2011 Nov; 17 Suppl 6: E1–59.
23. Зырянов С. К. и соавт. Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор? // Лечащий Врач. 2015, № 4, с. 87–90.
24. Белоусов Ю. Б. и соавт. Рациональная терапия острого тонзиллита: все ли препараты амоксициллина одинаковы? // Consilium Medicum. 2010; 4: с. 5–11.
25. Anthonisen N., Manfreda J., Warren C. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann Intern Med. 1987; 106: 196–204.
26. Зайцев А. А. Обострение ХОБЛ. Практические рекомендации // Фарматека. 2014, № 15 (288), 51–57.
27. Miravittles M. et al. Is It Possible to Identify Exacerbations of Mild to Moderate COPD That Do Not Require Antibiotic Treatment? // CHEST. 2013; 144 (5): 1571–1577.
28. Barnett M. Antibiotic prescribing for adults with acute bronchitis in the United States, 1996–2010 // JAMA. 2014; 311: 2020–2022.
29. Kuehn B. Excessive antibiotic prescribing for sore throat and acute bronchitis remains common // JAMA. 2013; 310: 2135–2136.
30. Vollenweider D. J. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012, Issue 12. Art. No.: CD010257.
31. Отчет исследовательского агентства «ComCon» по выписке антибактериальных препаратов при инфекциях нижних дыхательных путей в амбулаторной практике врачами терапевтами и пульмонологами. Россия, исследование Prindex, весна 2017 год.

Дизосмия и тиннитус

в повседневной врачебной практике

О. В. Зайцева, кандидат медицинских наук

ФГБУ НКЦО ФМБА России, Москва

Резюме. Рассмотрены причины развития дизосмии и гипосмии, а также тиннитуса у пациентов. Обсуждены подходы к диагностике и терапии данных состояний.

Ключевые слова: дизосмия, гипосмия, риносинусит, синусит, тиннитус, тубарная дисфункция.

Abstract. The reasons for dysosmia and hyposmia were considered, as well as tinnitus in patients. Approaches to diagnostics and therapy of these conditions were discussed.

Keywords: dysosmia, hyposmia, rhinosinusitis, sinusitis, tinnitus, tubal dysfunction.

Дизосмия (диз + греч. osme — обоняние) — нарушение обоняния, извращенное восприятие запахов.

По воздействию на обонятельный, тройничный, языкоглоточный нервы различают пахучие вещества ольфакторного и смешанного (ольфактотригеминального, ольфакто-глоссофарингеального действия).

К веществам, являющимся адекватным раздражителем обонятельного нерва или пахучим веществам ольфакторного действия, относятся:

- валериана лекарственная;
- розовое масло;
- деготь;
- скипидар;
- кофе.

Ольфактотригеминальным действием обладают:

- йод;
- ментол;
- ацетон;
- формальдегид.

Ольфактоглоссофарингеальным действием обладают:

- хлороформ;
- уксусная кислота.

Нарушения дифференциации запахов всегда свидетельствуют о «центральном» уровне поражения обонятельного анализатора (перцептивная и смешанная (перцептивно-кондуктивная) формы дизосмии) и проявляются по типу алиосмии (пахучие вещества воспринимаются как один из запахов окружающей среды, в том числе какосмии — гнилостный, фекальный запах); торкосмии — химический, горький запах, запах гари, металла; паросмии — специфической трансформации узнавания запахов.

Среди причин дизосмии выделяют: травмы обонятельной зоны и сидовидной пластинки, воспалительные заболевания околоносовых пазух, черепно-мозговую травму, лекарственную интоксикацию, аллергическую реакцию, генетическую мутацию, недостаточность витаминов А и В₁₂, нарушение обмена Zn, интоксикацию солями тяжелых металлов (кадмия, свинца, ртути), вдыхание паров раздражающих веществ (формальдегида), вирусные инфекции.

По данным европейских согласительных документов по риносинуситу и назальному полипозу (European Position Paper in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis), нарушение обоняния наряду с затруднением носового дыхания, патологическими выделениями из носа и головной болью входит в перечень наиболее частых субъективных признаков острого риносинусита. Согласно оценкам экспертов, частота обонятельной дисфункции у таких больных достигает 14–30% [1]. Более 80% больных острым синуситом указывают на сопутствующее расстройство обоняния. Обычно обоняние восстанавливается в среднем в течение двух недель от начала заболевания [2]. Дизосмия у пациентов данной группы в 60–80% не сопровождается деструкцией обонятельного эпителия, а связана с отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией слизи, что приводит к закрытию просвета узкой обонятельной щели.

Гипосмия при риносинуситах развивается вследствие:

- 1) обтурационного фактора;
- 2) нарушения pH секрета боуеновых желез, являющегося растворителем пахучих веществ;
- 3) метаплазии эпителия, приводящей к поражению обонятельного рецепторного аппарата.

Кроме того, при синуситах, протекающих с образованием гнойно-гнилостного содержимого, может проявляться объективная какосмия [3].

При полипозном риносинусите дизосмия обусловлена не только обтурационным фактором, но и возможными дегенеративными изменениями обонятельной зоны. Кроме снижения обоняния при полипозном синусите может фиксироваться и ухудшение распознавания запахов [4–5].

Механизмы развития дизосмии при риносинуситах определяют лечебную тактику:

- 1) устранение обтурационного фактора (отека) — деконгестанты, муколитики;
- 2) восстановление pH секрета боуеновых желез, являющегося растворителем пахучих веществ, — ирригационная терапия изотоническими растворами, муколитики;
- 3) борьба с метаплазией эпителия, приводящей к поражению обонятельного рецепторного аппарата, — ирригационная терапия [3].

Послеоперационная терапия стероидами или безоперационное лечение стероидами способствуют регрессу обонятельных расстройств [6–7].

Результаты лечения 31 пациента с ушным шумом и тубарной дисфункцией (через 6 недель от начала лечения)

Таблица

Субъективная динамика ушного шума				ETF-тест			Шумометрия		
Исчез	Стал тише	Усилился	St. idem	Положительная динамика	Отрицательная динамика	St. idem	Положительная динамика	Отрицательная динамика	St. idem
11	13	1	6	29	0	2	30	0	1

Так, месячное интраназальное применение будесонида при полипозном риносинусите оценивается как положительное (пациентам не требуется полипэктомия) в 82,5% [8].

Использование интраназальных глюкокортикостероидов (иГКС) способствует улучшению обонятельной функции прежде всего у пациентов с гипо- и аносмией после инфекции верхних дыхательных путей ($p = 0,05$) и у пациентов с идиопатической обонятельной дисфункцией [9].

В исследовании проф. А.С. Лопатина подтверждено, что при использовании будесонида (Тафен назаль®) происходит улучшение функции обоняния, хотя эффект с течением времени постепенно уменьшается, при этом обоняние остается достоверно лучше исходных показателей [10].

Включение иГКС, в частности, будесонида, в комплекс лечебных мероприятий у пациентов с дисосмией и риносинуситом способствует скорейшему регрессу обонятельных расстройств.

Тиннитус (от лат. *tinnitus* — звон — субъективный шум в ушах) может приходить и уходить или быть непрерывным. Может походить на рев турбины (низкочастотный шум) или писк комара (звук высокой тональности). Звон в ушах может быть одно- и двусторонним. Может быть едва различим в тишине или навязчиво и ежесекундно вторгаться в жизнь. Несмотря на разнообразие характеристик, тиннитус — единая проблема миллионов пациентов, врачей, нейрофизиологов, иных специалистов. Ушной шум постоянно сопутствует около 8% взрослого населения Земли [11–15].

Считается, что ушной шум является не самостоятельным заболеванием, а лишь симптомом различных патологических состояний, выявление которых должно быть основной целью обследования. К отиатрическим причинам тиннитуса относятся: серная пробка, экзостозы наружного слухового прохода, наружный отит, острый и хронический средний отит, тубарная дисфункция, отосклероз, опухоли барабанной полости, лабиринтиты, сенсоневральная тугоухость, акустическая и баротравма, болезнь Меньера, а также опухоли мостомозжечкового угла и внутреннего слухового прохода.

Для шума при ретрокохлеарном уровне поражения (невритомы слухового нерва, церебральные нарушения и др.) характерен монотонный характер, частота в зоне 4000–6000 Гц. При улитковом уровне поражения (болезнь Меньера, кохлеарная форма отосклероза и др.) шум носит сложный характер, с основной частотной характеристикой в зоне 2000–4000 Гц, на фоне чего появляется шум частотой 350–600 Гц [16]. При тубарной дисфункции ушные шумы различны: «дующие» в такт дыханию — при зиянии слуховой трубы, шумы от «разлипания» стенок трубы нередко напоминают потрескивания и «лопанье пузырьков», могут быть пульсирующими и сопровождаться заложенностью уха разной степени выраженности.

Оценить субъективный ушной шум можно с помощью таких методов, как регистрация ушного шума с помощью отоакустической эмиссии; проведение импедансометрии в режиме распада акустического рефлекса при заведомо низком стимуле; психоакустическая шумометрия — с использованием аудиометра, когда оценивается высота и «громкость» (интенсивность) субъективного ушного шума. В некоторых случаях идентифицировать ушные шумы не удастся в связи с трудностями

подбора акустического сигнала, соответствующего представлениям пациента о своем шуме в ушах [17]. Для объективной оценки тяжести субъективного ушного шума в настоящее время используются различные тиннитус-опросники (*Tinnitus Questionnaire* (TQ), *TinnitusHandicap Inventory* (THI), *Tinnitus Reaction Questionnaire* (TRQ)) [18–20]. Результаты тестирования оцениваются по набранным баллам. Визуальная аналоговая шкала (*Visual analog scales*, VAS) является достаточно достоверным и эффективным методом оценки состояния пациента с ушным шумом [21].

Однако обследование пациентов с тиннитусом следует начинать с отоскопии, оценки подвижности барабанной перепонки. Обязательным является проведение тональной пороговой и надпороговой аудиометрии и ETF-теста.

Определить степень проходимости слуховых труб можно с помощью простых проб:

1. Проба с простым глотанием — при проглатывании слюны пациент ощущает «треск» в ушах.
2. Проба Тойнби (глотание при прижатых крыльях носа). Пациент зажимает нос и делает глотательные движения. При хорошей проходимости слуховых труб также ощущается «треск» в ушах.
3. Проба Вальсальвы (натуживание при зажатом носе).
4. Продувание по Политцеру.
5. Катетеризация слуховых труб.

В случае выявления тубарной дисфункции целесообразно провести эндоскопический осмотр глоточного устья слуховой трубы.

Поскольку тубарная дисфункция, как правило, является следствием аллергических и воспалительных изменений слизистой оболочки носа и носоглотки [22, 23], в комплекс лечебных мероприятий пациентам с тиннитусом на фоне дисфункции слуховых труб и ринита/риносинусита целесообразно включать иГКС, в частности, будесонид.

Так, оценивая лечение пациентов с тиннитусом на фоне тубарной дисфункции и ринита (риносинусита), нами было отмечено, что использование иГКС, в частности, будесонида, позволяет добиться не только улучшения функции слуховых труб, но и уменьшения интенсивности, а иногда полного нивелирования ушного шума.

За 01.2015–08.2017 г. в ФБГУ НКЦО, по собственным данным авторов, 31 пациент (22 мужчины и 9 женщин в возрасте от 29 до 57 лет) с жалобами на ушной шум, имевший несомненную взаимосвязь с тубарной дисфункцией, возникшей вследствие хронического ринита (в том числе аллергического у 12 пациентов), в составе комплексного лечения получали будесонид (Тафен назаль®). Пациенты получали 2 дозы (по 50 мкг будесонида) 2 раза в сутки в каждую половину носа в течение месяца, затем по 2 дозы в каждую половину носа утром в течение последующих двух недель.

Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до двух лет. Все пациенты отмечали изменение интенсивности ушного шума после проведения проб Вальсальвы, Тойнби, мягкого продувания слуховых труб с помощью баллона Политцера.

Результаты лечения 31 пациента с ушным шумом и тубарной дисфункцией (через 6 недель от начала лечения) приведены в табл.



РЕКЛАМА

2017

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕССИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ

Здание Правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, д. 36

27
НОЯБРЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ ТЕРАПЕВТА:
КАК ПРАВИЛЬНО
РАСПОРЯДИТЬСЯ
ВРЕМЕНЕМ

Заявка по учебному мероприятию представлена
в Комиссию по оценке НМО.

Регистрация открыта на сайте www.mediexpo.ru



УЧАСТИЕ В СЕССИЯХ БЕСПЛАТНОЕ!

| kafedrakf@mail.ru | +7 (495) 721-88-66 |
| www.mediexpo.ru | ambulatory-doctor.ru |

Таким образом, включение будесонида (Тафен назаль®) в курс лечения пациентов с ушным шумом вследствие тубарной дисфункции позволяет добиваться субъективной и объективной положительной динамики.

Приведенные данные свидетельствуют, что комплексный и индивидуальный подход к обследованию и лечению пациентов с такими непростыми и казалось бы безнадежными страданиями, как дизосмия и тиннитус, помогает повысить качество оказания медицинской помощи. ■

Литература

1. European Position Paper in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis Rhinology. 2012. Mar; 50 (1). P. 1–12.
2. Савватеева Д. М., Лопатин А. С. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом // Российская ринология. 2010. № 2. С. 8–11.
3. Димов Д. А. Нарушение обоняния при заболеваниях полости носа // Журн. ушн., нос. и горл. бол. 1978. № 4. С. 75–76.
4. Vento S. Nasal polypoid rhinosinusitis — clinical course and etiological investigations. Helsinki, 2001. 92 p.
5. Douek E., Bannister L. H., Dodson H. C. Recent advances in the pathology of olfaction // Proc R Soc Med. 1975; 68: 467–470.
6. Jafek B. W., Moran D. T., Eller P. M., Rowley J. C. 3d, Jafek TB. Steroid-dependent anosmia // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1987; 113: 547–549.
7. Scott A., Cain W. S., Calvet G. Topical corticosteroids can alleviate olfactory dysfunction (abstract) // Chem Senses. 1988; 13: 735.
8. Berggren F., Johansson L. Cost Effectiveness of Nasal Budesonide versus Surgical Treatment for Nasal Polyps // Pharmacoeconomics. 2003. Vol. 21. № 5. P. 351–356 (6).
9. Heilmann S., Huettnerbrink K. B., Hummel T. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss // Am J Rhinol. 2004; 18 (1): 29–33.
10. Лопатин А. С. Современные методы исследования обонятельного анализатора. Динамика функции обоняния у пациентов с полипозным риносинуситом // Consilium medicum. 2014. № 3. С. 55–59.
11. Mullers B. Tinnitus. Ein Leben ohne Stille? Hamburg: GERMA PRESS, 2000. 125 p.
12. Ross U. H. Tinnitus. So finden Sie wieder Ruhe. München: Gräfe & Unzer, 2006. 128 p.
13. Schaaf H., Holtmann H. Psychotherapie bei Tinnitus. Stuttgart: Schattauer, 2002. 123 p.
14. Adjajian P., Sereda M., Hall D. The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. // Hearing Res. 2009. № 253. P. 15–31.
15. Pilgramm M., Rychlik R., Lebesch H., Siedentop H., Goebel G., Kirschhoff D. Tinnitus in der Bundesrepublik Deutschland — eine repräsentative epidemiologische Studie // HNO aktuell. 1999. № 7. P. 261–265.
16. Петрова Л. Г., Хаммуда З. А. Особенности ушного шума при различной патологии // Искусство медицины. 2007. № 1. С. 59–64.
17. Лопотко А. И., Приходько Е. А., Мельник А. М. Шум в ушах. СПб: 2006. 278 с.
18. Zeman F., Koller M., Schecklmann M., Langguth B., Landgrebe M. Tinnitus assessment by means of standardized self-report questionnaires: psychometric properties of the Tinnitus Questionnaire (TQ), the Tinnitus Handicap Inventory (THI), and their short versions in an international and multi-lingual sample // Health Qual Life Outcomes. 2012. Oct 18; 10: 128. DOI: 10.1186/1477-7525-10-128.
19. Salvati M., Macri F., Terlizzi S., Melcore C., Provenzano A., Capparelli E., Altissimi G., Cianfrone G. The Tinnitus Handicap Inventory as a Screening Test for Psychiatric Comorbidity in Patients with Tinnitus // Psychosomatics. 2012. Dec 6. Pii: S0033-3182 (12)00088-6. DOI: 10.1016/j.psych.2012.05.007.
20. Zeman F., Koller M., Figueiredo R., Aazevedo A., Rates M., Coelho C., Kleinjung T., de Ridder D., Langguth B., Landgrebe M. Tinnitus handicap inventory for evaluating treatment effects: which changes are clinically relevant? // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011. Vol. 145. № 2. P. 282–287.
21. Adamchik I., Langguth B., Hauptmann C., Tass P. Psychometric evaluation of visual analog scale for the assessment of chronic tinnitus // A. Am. J. Audiol. 2012. Vol. 21. № 2. P. 215–225.
22. Sudhoff H., Ockermann T., Mikolajczyk R., Ebmeyer J., Korbmacher D., Garten D., Schreiber S. Clinical and experimental considerations for evaluation of Eustachian tube physiology // HNO 2009; 5: 57: 428–435.
23. Grimmer J. F., Poe D. S. Update on eustachian tube dysfunction and the patulous Eustachian tube // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005; 13: 277–282.

Аллергический ринит: клиника, терапия

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены этиологическая классификация ринита, подходы к дифференциальной диагностике и симптомы аллергического ринита у детей и взрослых с учетом мультиморбидности, а также современные методы терапии аллергического ринита.

Ключевые слова: аденоиды, аллергический ринит, неаллергический ринит, мультиморбидные заболевания, дети, взрослые, дифференциальная диагностика, интраназальные глюкокортикостероиды.

Abstract. Etiologic classification of rhinitis, approaches to differential diagnostics and symptoms of allergic rhinitis in children and adults taking into account multimorbidity, were considered, as well as modern therapeutic methods of allergic rhinitis.

Keywords: adenoids, allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, multimorbidity disease, children, adults, differential diagnosis, intranasal corticosteroids.

Клиническая практика показывает, что кардинальные симптомы аллергического ринита (АР) — длительный насморк (ринорея) и/или заложенность носа — не являются высокоспецифичными и не позволяют врачам точно диагностировать это заболевание. Так, АР часто путают с острыми респираторными инфекциями, что приводит к необоснованному назначению антибиотиков. Имеет место и гипердиагностика АР, когда не-аллергикам ставят диагноз АР и назначают антигистаминные препараты (АГП). В обоих случаях неправильная фармакотерапия будет неэффективной (например, АГП и антилейкотриеновые препараты (АЛП) не действуют при неаллергическом рините). С другой стороны, оба вида ринита — аллергический и неаллергический — связывают с формированием бронхиальной астмы (БА), что также требует его своевременной правильной диагностики и терапии [1, 2]. Наконец, общая средняя стоимость лечения АР у одного пациента в год (в частности, в Испании она составляет 2326,70 €) с прогрессированием течения заболевания связана с более высокими затратами [3].

Цель обзора — понять, как правильно использовать современные научные знания для выбора оптимальной диагностики и терапии аллергического ринита.

Этиологическая классификация ринита у детей [4]

Таблица 1

	Дошкольники	Школьники	Подростки
Аллергический ринит	Симптомы ринита связаны с экспозицией аллергена, к которому пациент сенсибилизирован		
Инфекционный ринит	Вторичен по отношению к инфекции		
Неаллергический неинфекционный ринит	Воздействие раздражителей (например, вдыхание табачного дыма), гастроэзофагеальный рефлюкс и, у более старших детей, гормональные расстройства (гипотиреоз, беременность), лекарственнозависимый (например, бета-блокаторы, контрацептивы, нестероидные противовоспалительные средства), нейрогенный или вазомоторный, идиопатический		

Классификация ринита

Различают три основных фенотипа ринита у детей и взрослых: АР, инфекционный ринит и неаллергический неинфекционный ринит (НАР) (табл. 1) [1, 2, 4]. Несмотря на противоречивость мнений исследователей, диагноз локального АР также является правомочным [1, 2, 5].

Кроме того, АР относится к хроническому риниту. По последнему документу Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) хронический ринит определяют как симптоматическое воспаление слизистой оболочки носа, что приводит к заложенности, ринорее, чиханию или зуду носа/глаз, — при наличии двух назальных симптомов в течение не менее 1 часа ежедневно как минимум 12 недель в году [1].

Другие фенотипы хронического ринита: инфекционный ринит, НАР, смешанный ринит [1–3]. По заключению экспертов, НАР — симптоматическое воспаление слизистой оболочки носа

с наличием минимум двух таких назальных симптомов, как заложенность носа, ринорея, чихание и/или зуд в носу, без клинических признаков эндоназальной инфекции и сенсибилизации к ингаляционным аллергенам [1].

Причины возникновения НАР различны. В частности, медикаментозный ринит может быть двух типов: вызванный длительным приемом лекарственных препаратов разных групп (например, симпатомиметиков, сосудорасширяющих гипотензивных средств, β-блокаторов, бронхолитиков, антидепрессантов или противозачаточных таблеток) и, с другой стороны, передозировкой симпатомиметических капель в нос, которыми злоупотребляют пациенты при заложенности носа. Другие фенотипы НАР: профессиональный ринит, гормональный ринит (в том числе ринит беременных), вкусовой ринит, старческий ринит и идиопатический ринит [1].

Вазомоторный ринит похож на АР, однако по данным аллергологиче-

Распознавание ринита в детстве [4]

	Дошкольники	Школьники	Подростки
Классические симптомы и признаки ринита	Ринорея — светлые или бесцветные выделения, шмыгание Зуд — потирание носа, «аллергический салют», «аллергическая складка», чихание; могут быть связаны с жалобами на зуд во рту или в горле у детей старшего возраста Заложенность носа — дыхание ртом, храп, апноэ во сне, аллергические синяки		
Возможные нетипичные проявления	Дисфункция евстахиевой трубы — боль в ухе при перепаде давления (например, в полете), снижение слуха, хронический средний отит с выделениями Кашель — часто принимаемый за астму Плохо контролируемая астма — может сопутствовать астме Проблемы со сном — утомляемость, плохая успеваемость, раздражительность Длительные и частые инфекции дыхательных путей Риносинусит — насморк, головная боль, лицевая боль, неприятный запах изо рта, кашель, гипосмия Синдром пыльца-пища, особенно при рините, вызванном пылью		

ского обследования у таких пациентов сенсibilизацию не обнаруживают. В международном консенсусном руководстве по АР — ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — Аллергический ринит и его влияние на астму) вазомоторный ринит называют идиопатическим. Любой пациент с/без АР может иметь инфекционный ринит (различают острый и хронический) или осложнение в виде риносинусита [1–4].

Риносинусит — воспаление слизистой носа и околоносовых пазух, характеризуется заложенностью носа и выделениями, потерей обоняния и/или лицевой болью, которая длится более 12 недель [1, 2, 4]. Фенотип хронического риносинусита включает хронический полипозный риносинусит и хронический риносинусит без назального полипоза. Грибковый (фунгальный) риносинусит встречается редко.

В России АР классифицируют как сезонный АР (сАР) (возникает при сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам) и круглогодичный АР (кАР) [6].

Состояние, при котором пациент имеет характерные симптомы АР — насморк, заложенность носа, но результаты аллергологического обследования (кожные пробы, определение уровней сIgE в сыворотке крови) отрицательны, при отсутствии признаков эндоназальной инфекции и системной сенсibilизации ряд исследователей выделяют в отдельный фенотип — так называемый локальный АР [7, 8]. У таких пациентов IgE и сIgE продуцируются местно, в слизистой носа, что подтверждают проведением специфических методов диагностики (назальный провокационный тест с подозреваемым аллергеном (появление назальных симптомов), акустическая ринометрия и/или назальная пикфлоуметрия) [2, 8].

Основным патофизиологическим механизмом развития АР (возможно, и хронического полипозного риносинусита) является Th2-тип воспаления, в то время как Th1-тип характерен для инфекционных ринитов и хронического риносинусита без полипов. Нейрогенный эндотип воспаления продемонстрирован при некоторых формах неаллергического ринита.

Эпидемиология АР

Распространенность АР у детей первого года жизни практически не изучена, и даже диагноз как таковой крайне редко выставляют оториноларингологи и другие врачи. Между тем в исследовании L. Henriksen et al. на основании данных визитов к врачу и выписанных ими рецептов уровень заболеваемости аллергическим риноконъюнктивитом достигал пика у детей Дании и Швеции именно в возрасте от 1 года до 2 лет [9]. Чаще всего диагноз АР ставят детям второго года жизни, затем его распространенность растет в течение нескольких десятилетий. По последним данным АР страдают 10–30% населения, с наибольшей частотой он встречается у детей и подростков [1]. Как коморбидное заболевание АР встречается при многих расстройствах [2].

Клинические симптомы АР

Как и все другие аллергические заболевания, АР диагностируют по данным истории болезни пациента: основные жалобы — насморк и/или заложенность носа, зуд, чихание — позволяют в большинстве случаев (до 80%) предположить диагноз АР. К круглогодичным аллергенам относят аллергены домашней пыли (в основном клещи типа *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus*), плесневых грибов, эпидермис животных и птиц (чаще — кошек, собак, при-

чем независимо от того, есть ли дома у пациента питомец); библиотечной пыли, инсектные аллергены, аллергены пищевых продуктов и лекарственных препаратов при постоянном их приеме, профессиональные аллергены; к сезонным аллергенам — пыльце деревьев (весенний период), луговых (лето) и сорных трав (август–сентябрь), а также плесневых грибов (*Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* и другие). У детей с АР часто отмечают мимические движения, темные круги под глазами («аллергические синяки»), горизонтальную полосу на кончике носа от частого зуда и т. п. (табл. 2) [4].

В Федеральном руководстве по АР эксперты приводят временные характеристики: «проявляющееся ежедневно в течение не менее часа двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко аносмией» [6].

В ARIA в зависимости от продолжительности симптомов различают интермиттирующий (или сезонный) (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году) и персистирующий (или круглогодичный) АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в году); по тяжести течения: легкую — у пациента имеются незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон; среднюю — симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, что приводит к существенному ухудшению качества жизни; тяжелую степень — симптомы настолько выражены, что, если пациент не получает лечения, он не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью); по стадиям течения АР — стадии обострения и ремиссии [10].

АР и мультиморбидность

В последние годы эксперты рекомендуют всем врачам рассматривать АР не как изолированную патологию, а в контексте его сосуществования с другими аллергическими заболеваниями, а термин «сопутствующие заболевания» заменить на мультиморбидные [2, 4].

Прежде всего, само название документа ARIA подчеркивает исключительную важность АР в формировании БА в будущем. Впервые в 2013 г. коморбидные заболевания выделили четко эксперты в целевом документе по АР у детей (табл. 3) [4].

У взрослых пациентов с АР мультиморбидность рассматривают в контексте четырех основных причин, когда:

- 1) АР является частью спектра аллергических заболеваний, например, сопровождается БА, атопический дерматит, пищевую аллергию, анафилаксию;
- 2) имеются анатомические нарушения, связанные с носом, а также конъюнктивит, гайморит, проблемы со средним ухом, глоткой и гортанью;
- 3) наблюдается нарушение сна, а впоследствии — влияние на концентрацию внимания и поведение;
- 4) имеется гипертрофия носовых раковин [2].

АР наиболее часто ассоциируется с БА: по разным данным назальные симптомы выявляют у 6–85% таковых пациентов [1, 10]. Кроме того, АР является фактором риска для развития БА, а также влияет на контроль течения этого заболевания. У пациентов с пищевой аллергией АР может сопровождать поллиноз (особенно при оральном аллергическом синдроме), а также эозинофильный эзофагит, который в какой-то степени тоже связывают с пищевой аллергией [2, 4]. Аллергический конъюнктивит встречается у 50–70% пациентов с ринитом [10]. Аллергическое воспаление может вызвать отек слизистой оболочки носа, что приводит к нарушению дренажа слизи и способствует развитию острого и/или хронического синусита. Также на фоне персистирующего воспаления у больных с АР простудные заболевания (в том числе острый риносинусит) протекают более тяжело и дольше [11]. Распространенность риносинусита/назальных полипов при тяжелой БА составляет до 50%, аллергического риноконъюнктивита — 70% [12]. В 1999 г. мы описали два клинических случая у детей в возрасте 11 и 14 лет с диагнозом аспириновой БА, перенесших 10 и 15 полипотомий соответственно [13].

Таблица 3
Распознавание сопутствующих заболеваний при рините в детском возрасте [4]

Конъюнктивит Уточнить анамнез покраснения глаз, зуда, слезотечения. Обследование глаз на предмет признаков конъюнктивита
Астма Уточнить анамнез кашля, хрипов, одышки, бронхоспазма при физической нагрузке. Обследование легких — хрипы. Оценка пикового потока выдоха; спирометрия у детей старшего возраста, желательно с бета2-агонистом. Если есть сомнения, провести тест с физической нагрузкой или бронхопровокационный тест с маннитолом или метахолином
Понижение слуха Расспросить о задержке речевого развития, прибавлении громкости телевизора, крике, плохой концентрации, плохой школьной успеваемости, депрессии, раздражительности. Обследование ушей — пневматическая отоскопия, по возможности, тесты Вебера и Ринне. Тимпаноскопия для оценки барабанной перепонки и среднего уха. Тимпанометрия. Шепотная речь для исключения экссудативного отита с потерей слуха. Аудиометрия у старших детей — тональная, речевая
Риносинусит Уточнить анамнез заложенности носа или выделений (гнойных) с/без гипосмии, наличии головной и лицевой боли или кашля. Провести эндоскопию носа у детей старшего возраста. Компьютерная томография/рентгенография пазух не рекомендуются, если нет осложнений, или односторонних симптомов, или нет тяжелого заболевания, не реагирующего на медикаментозное лечение
Проблемы со сном Уточнить анамнез нарушения сна, храпа, апноэ, усталости, раздражительности. Оценить носовое дыхание — запотевание шпателя, носовая инспираторная пикфлоуметрия, риноскопия и носовая эндоскопия у старших детей для осмотра носовых ходов и аденоидов. Подумать о сомнографии
Оральный пищевой синдром Расспросить о симптомах зуда на продукты (не вареные и не замороженные), такие как яблоки. Кожные тесты — кожные пробы нужны редко, а если нужны, то это должны быть прик-прик-тесты со свежими продуктами и только с подозрительными плодами

Аллергическое воспаление с сопутствующим отеком слизистой оболочки может способствовать нарушению функции евстахиевой трубы [14]. В одной из больниц более 80% детей с хроническим средним отитом имели сопутствующий ринит [15]. Средний отит редко встречается у взрослых, чаще — в ассоциации с более тяжелым риносинуситом (например, при аспириновой непереносимости, аллергическом грибковом синусите и синдроме Чардж–Стросса) [1, 2].

Дети с АР, по-видимому, имеют большую предрасположенность к аденоидам, чем неатомики [2, 16]. Объем аденоидов увеличивается с возрастом и является максимальным к 5–6 годам, с последующим постепенным уменьшением в возрасте 8–9 лет. Аденоиды у взрослых встречаются редко, их обнаружение может свидетельствовать о базовых новообразованиях или наличии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [2]. Снижение обоняния является более распространенным и стойким в течение года при АР (особенно персистирующим) и у больных с хроническим полипозным риносинуситом [17]. Многие пациенты с АР испытывают в горле такие симптомы, как раздражение, ощущение

затекания слизи и кашель. Желудочно-пищеводный рефлюкс не связан с АР, а пациенты с хроническим риносинуситом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) чаще имеют атопию и БА, чем с хроническим риносинуситом, но без ГЭРБ [18]. Одно из потенциальных объяснений такой связи состоит в том, что коморбидность ГЭРБ и атопических заболеваний является мощным фактором риска для развития хронического риносинусита, считают авторы.

Многие пациенты с АР имеют выраженные трудности с засыпанием, принимают больше снотворных, страдают от обструктивного апноэ, ночных пробуждений, по сравнению со здоровым контролем [1, 2, 10].

У пациентов с АР может быть гипертрофия нижних носовых раковин, что вызывает постоянную заложенность носа и, иногда, чувство давления и головную боль в средней части лица и лба [2].

Диагностика АР

Клинико-лабораторные данные включают: осмотр ЛОР-а, консультацию аллерголога, назначение по показаниям таких исследований, как цитология назальной слизи, рентгенологическое

обследование (проводят в том числе с целью дифференциальной диагностики).

Осмотр ЛОР-врача

Назальная эндоскопия позволяет уточнить, есть ли у пациента искривление носовой перегородки (с ним может быть связан плохой ответ на лечение); оценить тяжесть заболевания; исключить осложнения, а также планировать тактику дальнейшего лечения. Акустическая ринометрия, передняя риноманометрия и назальная пикфлоуметрия являются дополнительными методами (например, для диагностики локального АР).

Цитология назальной слизи

В целом методика цитологии назальной слизи проста, однако в реальной поликлинической практике ее используют редко. Между тем цитологические результаты могут играть важную роль в оптимизации и индивидуализации лечения АР. Для АР характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более.

Аллергологическое обследование

Потенциально причинно-значимые аллергены выявляют по кожным пробам и/или определению в сыворотке крови аллерген-специфических IgE-антител (сIgE). В зависимости от времени появления назальных симптомов и воздействия сезонных (чаще всего это пылевые аллергены или плесень), круглогодичных (хоть и не обязательно, это клещи домашней пыли, плесень, тараканы и перхоть животных) и профессиональных аллергенов аллерголог назначает пациенту один из видов аллергологического обследования: кожные пробы и/или *in vitro* тесты.

Для постановки кожных проб необходимо соблюдать общие требования: в частности, пациент должен быть в устойчивом состоянии, без обострений любых заболеваний, с нормальными показателями гемограммы. Противопоказано назначать кожные пробы пациентам с atopическим дерматитом, экземой, дермографизмом, другими дерматологическими заболеваниями, крапивницей, а также тем, кто принимает антигистаминные препараты (АГП) или иные лекарства, которые влияют на кожную реактивность. По европейским стандартам прик-тесты можно ставить детям с раннего возраста и взрослым. Повторно их назначают через некоторое время, когда меняются клинические проявления и есть подозрение на появление новой аллергии.

Сильными критериями диагностики АР являются положительные результаты кожных проб (диаметр папулы более 5 мм) или повышенный уровень сIgE в сыворотке крови пациента (> 3 класса) в сочетании с назальными симптомами в анамнезе. По данным G. Naahetla et al. из общего числа обследованных пациентов положительные результаты прик-тестов в 80–90% случаев обнаружены у пациентов, страдающих именно АР [19].

Диагностическим критерием для НАР является наличие симптомов ринита при отрицательных результатах аллергологического обследования.

Среди пациентов с АР ложноотрицательные результаты аллергодиагностики могут быть связаны с отсутствием соответствующего причинно-значимого аллергена, его недостаточной дозой в экстракте, одновременным приемом препаратов (при постановке кожных проб) и т. п.

Определение уровней общего IgE и сIgE

По сравнению с постановкой кожных проб измерение уровней общего и сIgE можно проводить любому пациенту, поскольку на анализы не влияют никакие факторы (прием препаратов, дермографизм, активность заболевания и др.), однако диагностическая ценность определения именно сIgE является более достоверной [14–16]. Это связано с тем, что прогностические значения общего IgE в диагностике аллергических заболеваний остаются спорными. Так, уровень общего IgE может быть повышен при очень многих патологиях, а в случае истинного аллергического заболевания даже быть нормальным. В частности, по данным литературы, в 53–65% случаев причиной его повышения были не IgE-опосредованные заболевания [20].

Таким образом, направлять пациента на исследование только одного уровня общего IgE в сыворотке крови (без определения сIgE), как это практикуют в основном оториноларингологи, не является диагностически оправданным. На первом этапе диагностики оториноларингологи или аллергологи могут назначить пациенту скрининг-тест на выявление наличия аллергии у пациента, например, Фадиатоп (Thermo Fisher Scientific Inc.) или общую респираторную панель (RIDA).

При локальном АР следует расширить изучение локальной продукции IgE в органах-мишенях, что должно помочь

разобраться в этом сложном фенотипе аллергического воспаления, считает ряд исследователей, хотя мнения о существовании понятия локального АР расходятся. Хронический полипозный риносинусит также связывают с локальной продукцией IgE (сIgE) в слизистой оболочке носа [21].

Оба метода аллергологического обследования — прик-тесты и лабораторный анализ уровней общего и сIgE — взаимодополняют друг друга. Конкордантность между их результатами составляет 85% и 95% в зависимости от определяемого аллергена, иммуногенности экстракта и используемого метода для определения сIgE [20]. Кроме того, поскольку экстракты аллергенов являются биологическими смесями, содержащими различные белки, гликопротеиды и полисахариды, результаты, полученные при использовании экстрактов аллергенов от разных производителей, могут отличаться.

В любом случае наличие положительных результатов кожных проб и/или сIgE в сыворотке крови является лишь показателем сенсибилизации к определенному аллергену, а при установлении диагноза следует учитывать их клиническую значимость в сочетании прежде всего с данными истории болезни [1–4]. Кроме того, не все выявленные у пациента повышенные показатели сIgE имеют клиническую значимость. Следует помнить также о перекрестной реактивности (например, у пациента с сенсибилизацией к эпителию собаки возможно повышение уровня сIgE к коровьему молоку или при сенсибилизации к пыльце злаковых трав — к пшеничной муке).

В особых случаях (уточнение причинно-значимого аллергена, правильный выбор аллергена для проведения пациенту аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), особенно в случаях полисенсибилизации) аллерголог направляет пациента на 3-й этап диагностики — молекулярную (компонентную) аллергодиагностику.

Назальный провокационный тест не получил широкого распространения в практике российских врачей. Определение уровней общего и сIgE в назальной слизи также проводят с целью научных исследований.

Лечение АР

Элиминационные меры

Во-первых, всем пациентам с АР рекомендуют соблюдать определенные элиминационные меры по исключению/уменьшению контакта с причинно-значимыми

аллергенами и irritантами (клещи домашней пыли, эпидермис животных, табачный дым и т. д.).

Фармакотерапия

Современная фармакотерапия АР включает семь классов препаратов: АГП (в виде таблеток и назальных спреев, например, азеластин, Тизин Аллерджи), интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС), в тяжелых случаях — в таблетированной форме, деконгестанты, назальный ипратропия бромид (в РФ недоступен), ингибиторы тучных клеток и антилейкотриеновые препараты (АЛП) [1–4, 22].

Деконгестанты

Назальные сосудосуживающие средства следует использовать только в течение нескольких дней при сильной заложенности носа, поскольку длительное их применение может привести к атрофии слизистой оболочки носа.

Интраназальный натрия кромогликат и солевые растворы

По данным литературы стабилизатор клеточной мембраны является эффективным препаратом в терапии АР, однако необходимость его применения несколько раз в день вызывает неудобства у большинства пациентов.

Назальные солевые растворы обладают в основном очищающим свойством, потенцируют эффекты других лекарств и способствуют снижению их доз. Они хорошо переносятся у большинства детей (78–100%), стоят недорого и оказывают достоверно положительное влияние на качество жизни у детей с АР [23].

Антигистаминные препараты

Различают две группы АГП: седативные, или 1-го поколения (хлорфенирамин, клемастин, дименгидринат, гидроксизин), и неседативные, или 2-го поколения (цетиризин и его активный метаболит — левоцетиризин, лоратадин (его активный метаболит — дезлоратадин), эбастин, фексофенадин).

Из назальных АГП в РФ доступны Аллергодил назальный спрей и Тизин Аллерджи. Согласно рекомендациям ARIA 2017, пациент с сезонным/круглогодичным АР может выбрать, в соответствии со своими предпочтениями, учитывая доступность и стоимость препаратов, инГКС или интраназальный АГП (условная рекомендация) [22].

Напомним: из-за многих побочных действий назначение АГП 1-го поколения (Супрастин, Тавегил, Димедрол и т. п.) детям до 6 лет запрещено в клинической практике стран Евросоюза.

Интраназальные кортикостероиды

С промыванием носа хорошо сочетается использование инГКС, основ-

ное действие которых направлено на уменьшение воспаления дыхательных путей. По сути инГКС являются терапией первой линии АР средней и тяжелой степени у пациентов с постоянными симптомами, возможно, в сочетании с местными и системными АГП в зависимости от тяжести симптомов [1–4, 23]. Их назначают детям начиная с 2-летнего возраста. Нет доказательств, что есть различия в терапевтической эффективности инГКС в зависимости от различных типов кортикостероидных молекул, а также назального спрея по сравнению с назальным аэрозолем [24].

Назальный стероид — флутиказона пропионат имеет более чем 20-летнюю историю применения в лечении ЛОР-патологий и различных фенотипов ринита [25]. Терапевтическое действие инГКС — мометазона и флутиказона начинается в первый же день от начала терапии. Кроме того, препараты данной группы улучшают течение коморбидной БА [1–3, 24], а флутиказона фуриат и мометазон эффективны даже при аллергическом конъюнктивите [26]. В целом переносимость инГКС хорошая. Следует отдавать предпочтение флутиказону пропионату, мометазону и флутиказону фуриату, поскольку, в отличие от беклометазона, они не влияют на показатели роста у детей даже после года терапии (возможно, это связано с их более низкой (0,5%) системной биодоступностью) [4].

Из серьезных побочных действий инГКС описаны перфорация носовой перегородки и носовые кровотечения (чаще всего это имеет место при использовании высоких доз инГКС). Если носовое кровотечение ограничивается прожилками крови в слизи, продолжение лечения инГКС может быть безопасным. По данным Кохрановского обзора низкие дозы инГКС демонстрируют даже сходную терапевтическую эффективность и, соответственно, меньше побочных действий [24].

Сравнительная эффективность между различными группами препаратов имеет недостаточную доказательную базу. Например, когда сравнивают АГП 2-го поколения с инГКС, одни считают их эквивалентными, другие — нет [22]. В последней версии ARIA пациентам с сезонным и круглогодичным АР эксперты предлагают назначать либо комбинацию инГКС с интраназальным АГП или только один инГКС (условная рекомендация) в зависимости от стоимости и доступ-

ности лечения [24]. В начале лечения сезонного АР (~ первые 2 недели) комбинированная терапия может действовать быстрее, чем монотерапия.

Системные глюкокортикостероиды

Несколько исследований по системной кортикостероидной терапии были проведены у взрослых. У взрослых ежедневная доза 7,5 мг преднизолона оказалась эффективной, а 30 мг была связана с системными побочными эффектами [1–4]. Для детей дошкольного возраста доза 10–15 мг перорального преднизолона в день в течение 3–7 дней может быть достаточной [4].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Американские эксперты рекомендуют в качестве 1-й линии терапии АР назначать АГП, а АЛП (монтелукаст) — у пациентов с АР и сопутствующей БА (особенно индуцированной физической нагрузкой и/или непереносимостью НПВС). Выбор между АГП и антилейкотриеновым средством в основном будет зависеть от предпочтений пациента и стоимости конкретных препаратов [24].

Другие методы терапии

Некоторые больные с ринитом могут нуждаться в антибиотикотерапии, из которых лучше назначить амоксициллин или макролид (осторожно при одновременном назначении с эуфилином). При обнаружении в цитологии назальной слизи повышенного количества нейтрофилов чаще всего назначают кларитромицин (из-за его противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств), хотя в программе ARIA такая рекомендация отсутствует. Он может быть полезен также в качестве альтернативного препарата для лечения глюкокортикостероид-резистентных пациентов.

У пациентов с плохо контролируемым течением средней и тяжелой формы БА в сочетании с АР оправдано назначение омализумаба независимо от уровня общего IgE [1–3, 10, 22]. ■

Литература

1. Hellings P., Klimek L., Cingi C. et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. 2017, May 5. DOI: 10.1111/all.13200.
2. Cingi C., Gevaert P., Mösges R. et al. Multimorbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report // *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 17.
3. Colás C., Brosa M., Antón E. et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized

- care based on real-world data: the FERIN Study // *Allergy*. 2017; 72: 959–966.
4. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. et al. Paediatric rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. 2013; 68: 1102–1116.
 5. Hamizan A., Rimmer J., Alvarado R. et al. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: a systematic review // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017; XX: 1–10.
 6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. М., 2013. С. 19.
 7. Gould H., Ramadani F. IgE responses in mouse and man and the persistence of IgE memory // *Trends Immunol*. 2015; 36: 40–48.
 8. Powe D., Bonnin A., Jones N. «Entropy»: local allergy paradigm // *Clin Exp Allergy*. 2010; 40: 987–997.
 9. Henriksen L., Simonsen J., Haerskjold A., Linder M., Kieler H., Thomsen S., Stensballe L. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children // *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 360–66.
 10. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008; 63 (Suppl 86): 8–160.
 11. Katelaris C., Linneberg A., Magnan A., Thomas W., Wardlaw A. J., Wark P. Developments in the field of allergy in 2010 through the eyes of clinical and experimental allergy // *Clin Exp Allergy*. 2011; 41: 1690–1710.
 12. Fokkens W., Lund V., Mullol J. et al. European Position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // *Rhinol. Suppl*. 2012; 23: 3.
 13. Балаболкин И. И., Мачарадзе Д. Ш. Аспириновая бронхиальная астма у детей // *Аллергология*. 1999. № 4. С. 29–31.
 14. Umapathy D., Alles R., Scadding G. A community based questionnaire study on the association between symptoms suggestive of otitis media with effusion, rhinitis and asthma in primary school children // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007; 71: 705–712.
 15. Parikh A., Alles R., Hawk L., Pringle M., Darby Y., Scadding G. K. Treatment of allergic rhinitis and its impact in children with chronic otitis media with effusion // *J Audiol Med*. 2000; 9: 104–117.
 16. Huang S.-W., Giannoni C. The risk of adenoid hypertrophy in children with allergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 87: 350–355.
 17. Fonteyn S., Huart C., Deggouj N. et al. Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: a cohort of 496 patients // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014; 131: 87–91.
 18. Mahdavinia M., Bishehsari F., Hayat W. et al. Prevalence of allergic rhinitis and asthma in patients with chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux disease // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117: 158–162.
 19. Haahtela G., Burbach C., Bachert C. et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing // *Clin Exp Allergy*. 2014; 44: 407–16.
 20. Мачарадзе Д. Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE // *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 121–127.
 21. Hamizan A., Rimmer J., Alvarado R. et al. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: a systematic review // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017; 20: 1–10.
 22. Wallace D., Dykewicz M. Comparing the evidence in allergic rhinitis guidelines // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17: 286–294.
 23. Gutiérrez-Cardona N. et al. The acceptability and tolerability of nasal douching in children with allergic rhinitis: a systematic review // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017; 98: 126–135.
 24. Chong L., Head K., Hopkins C. et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, Apr 26; 4: CD011993.
 25. Meltzer E., Orgel H., Rogenes P., Field E. Nasal cytology in patients with allergic rhinitis: effects of intranasal fluticasone propionate // *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 708–715.
 26. Vasar M., Houle P., Douglass J. et al. Fluticasone furoate nasal spray: effective monotherapy for symptoms of perennial allergic rhinitis in adults/adolescents // *Allergy Asthma Proc*. 2008; 29: 313–321.

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» МЗ РФ
Российское общество акушеров-гинекологов
Российское общество по контрацепции
Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии



XX Научно-практическая конференция АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ: актуальные и дискуссионные вопросы

29 ноября 2017
Москва, Новый Арбат 36



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

Новые возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей

Н. А. Геппе*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Г. Кондюрина**, ¹, доктор медицинских наук; профессор

А. Н. Галустян***, кандидат медицинских наук

Т. Е. Пак***, кандидат медицинских наук

Н. Б. Бальцерович****

О. В. Жиглинская[#]

А. В. Камаев[#], кандидат медицинских наук

С. Г. Лазарева^{##}

С. Л. Лалэко^{###}

И. М. Мельникова^{####}, доктор медицинских наук; профессор

Е. В. Михайлова[&], доктор медицинских наук, профессор

О. А. Перминова^{&&}, кандидат медицинских наук

А. У. Сабитов^{&&&}, доктор медицинских наук, профессор

Ю. М. Спиваковский[&], кандидат медицинских наук

О. В. Шамшева^{&&&&}, доктор медицинских наук, профессор

Н. Л. Черная^{####}, доктор медицинских наук, профессор

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

** ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

*** ФГБОУ ВО СПбГМПУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

**** ГБУЗ ДГП № 45, Санкт-Петербург

[#] СПб ГБУЗ ГП № 44, Санкт-Петербург

^{##} ООО «Альянс Биомедикал-Русская группа», Санкт-Петербург

^{###} ГБУЗ ДГБ № 22, Санкт-Петербург

^{####} ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, Ярославль

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

^{&&} ГБУЗ ПК ГДП № 5, Пермь

^{&&&} МАУ ДГКБ № 11, Екатеринбург

^{&&&&} ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. В работе представлены результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования применения жидкой лекарственной формы препарата для лечения кашля на основе релиз-активных антител при острых респираторных инфекциях (ОРИ) верхних дыхательных путей у детей. Полученные результаты исследования подтвердили эффективность и безопасность препарата для лечения кашля на основе релиз-активных антител (раствор для приема внутрь) для лечения кашля у детей с ОРИ.

Ключевые слова: кашель, острые респираторные инфекции, верхние дыхательные пути, дети, препарат для лечения кашля на основе релиз-активных антител.

Abstract. The paper represents the results of a multicenter comparative randomized clinical study of medication for the treatment of cough based on release-active antibodies in liquid dosage form when used for cough therapy in acute respiratory infections (ARI) of upper airways in children. The results confirm the efficiency and safety of medication for the treatment of cough based on release-active antibodies (in the form of a liquid for oral administration) for treating cough in children with ARI.

Keywords: cough, acute respiratory infections, upper airways, children, medication for the treatment of cough based on release-active antibodies.

Кашель — один из наиболее частых симптомов заболевания респираторного тракта,

вызывает дискомфорт у детей и тревогу их родителей. В большинстве случаев причиной острого кашля в детском возрасте являются респираторные инфекции вирусной этиологии [1–3]. В первые дни заболева-

ния сухой, непродуктивный кашель может быть болезненным, навязчивым, нарушать дневную активность и сон больного ребенка. Несмотря на разнообразие лекарственных средств для лечения кашля, терапия

¹ Контактная информация: condur@ngs.ru

этого симптома представляет определенные трудности.

Лечение кашля прежде всего состоит в ликвидации его причины [1, 4]. Но в случае острой респираторной инфекции (ОРИ), причиной которых являются вирусы, проведение этиотропной терапии затруднено ввиду отсутствия противовирусных препаратов целенаправленного действия. Выбор лекарственного препарата для патогенетической и симптоматической терапии кашля зависит от его характера и интенсивности, а также от возраста ребенка. Современные подходы в лечении кашля складываются из мероприятий по улучшению дренажной функции бронхов и восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса [1, 5, 6].

При наличии сухого мучительного кашля возникает необходимость в назначении противокашлевых средств — препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс [1, 7–10]. С этой целью применяют ненаркотические препараты центрального действия, среди которых предпочтение отдают наиболее безопасным лекарственным средствам [11]. Тем не менее длительность их применения ограничивается тремя-четырьмя днями, так как через это время кашель, как правило, трансформируется во влажный и возникает потребность в дополнительном назначении препаратов, улучшающих эластичность мокроты и облегчающих ее отделение.

Решение данной проблемы возможно в случае применения лекарственных средств, оказывающих сочетанное воздействие и на сухой, и на влажный кашель. Таким средством является комплексный препарат Ренгалин производства ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (Россия). Активные компоненты препарата Ренгалин — поликлональные, аффинно очищенные антитела к брадикинину, гистамину и морфину в виде технологически обработанных (потенцированных) сверхвысоких разведений, которые оказывают влияние на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса [12, 13]. Препарат обладает релиз-активностью, которая высвобождается в результате технологической обработки исходных антител. Полученные разведения антител не блокируют активность своих мишеней, а модифицируют ее, оказывая непосредственное воздействие на молекулы-мишени и связанные

с ними биологические эффекты. Препарат оказывает влияние на центральное и периферическое звенья кашлевого рефлекса, а также на воспаленные и бронхальную обструкцию, обладает анальгезирующим и антиаллергическим действием.

Модулирующее влияние релиз-активных (РА) антител к морфину на лиганд-рецепторное взаимодействие эндогенных опиатов с опиатными рецепторами реализуется в снижении возбудимости кашлевого центра (в продолговатом мозге) и периферических ирритантных рецепторов в дыхательных путях. В отличие от наркотических анальгетиков данный компонент препарата не вызывает угнетения дыхания, привыкания, лекарственной зависимости, не обладает наркогенным и снотворным действием. При развитии воспалительного процесса в респираторном тракте действие РА-антител к гистамину на H_1 - и H_4 -гистаминовые рецепторы приводит к снижению выраженности сосудистых реакций и воспаления. Модифицирующее влияние РА-антител к брадикинину на B_2 -рецепторы брадикинина проявляется в бронхолитическом эффекте.

Помимо противокашлевого, противовоспалительного и бронхолитического действия препарат проявляет противотечную, антиаллергическую и анальгезирующую активность. Комбинация трех компонентов Ренгалина обеспечивает терапевтическую активность за счет влияния на центральные и периферические патогенетические звенья кашлевого рефлекса. Сочетанное действие компонентов препарата приводит к усилению противокашлевого эффекта. Препарат не обладает непосредственным отхаркивающим и муколитическим эффектами, однако за счет бронхолитического и противоотечного действия облегчает отхождение мокроты, то есть проявляет протуссивную активность. Таким образом, Ренгалин, воздействуя на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса, используется в лечении и сухого (непродуктивного), и влажного (продуктивного) кашля [12, 14–16].

Ранее были опубликованы промежуточные результаты исследования новой жидкой лекарственной формы Ренгалина — раствор для приема внутрь, специально разработанной для детей [17]. В данной публикации представлены данные завершившегося клинического исследования.

Цель исследования

Главной целью настоящего клинического исследования являлась оценка эффективности и безопасности жидкой лекарственной формы Ренгалина в лечении кашля при ОРИ верхних дыхательных путей у детей. Вторичной целью была оценка сопоставимости противокашлевого эффекта препаратов Ренгалин (антитела к брадикинину аффинно очищенные, антитела к гистамину аффинно очищенные, антитела к морфину аффинно очищенные) производства ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (Россия) и Синекод (бутамирата) производства Novartis Consumer Health (Швейцария), в первые три дня заболевания. Кроме того, в ходе исследования оценивалось влияние данных препаратов на длительность непродуктивного кашля и сроки появления продуктивного кашля.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено рандомизированное параллельно-групповое открытое сравнительное проспективное многоцентровое клиническое исследование. Все родители/усыновители пациентов, а также участники в возрасте 14 лет и старше были ознакомлены с информацией об исследовании и подписывали соответствующую для родителей/усыновителей и для детей в возрасте 14 лет и старше форму информированного согласия. Исследование проводилось в 15 клинических центрах, расположенных в разных городах России, в том числе в Москве, Санкт-Петербурге, Ярославле, Перми, Саратове, Екатеринбурге, Новосибирске в период с августа 2013 г. по март 2015 г.

Участники, соответствующие критериям включения/невключения, были рандомизированы в две группы: 1-ю — группу исследуемой терапии (Ренгалин) и 2-ю — группу терапии сравнения (Синекод). Рандомизация проводилась с помощью генератора случайных чисел, исходя из соотношения исследуемых групп 1:1. По завершении трехдневной терапии пациенты 1-й группы продолжали прием Ренгалина, но доза препарата была в 2 раза меньше, чем начальная (по 1 мерной ложке 3 раза в день). Пациентам 2-й группы отменяли прием Синекода, сироп 1,5 мг/мл, поскольку рекомендуемая длительность его применения не должна превышать 3–4 дня. Начиная с четвертого дня пациентам обеих групп при наличии показаний (кашель с отделением вяз-

Таблица 1

Шкала тяжести кашля	
Дневной кашель	Баллы
Нет кашля	0
Единичные (один-два) эпизоды кашля	1
Кратковременные эпизоды кашля более двух раз	2
Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3
Частый кашель, снижающий дневную активность	4
Тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность	5
Ночной кашель (во время ночного сна)	Баллы
Нет кашля	0
Кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля	1
Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз	2
Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз	3
Частое прерывание сна из-за кашля	4
Кашель, не дающий возможности заснуть	5

кой мокроты) врач назначал муколитик Лазолван (амброксол) производства Boehringer Ingelheim International (Германия), сироп 15 мг/5 мл, в возрастной дозировке. Наблюдение за пациентами продолжалось еще в течение 3 дней, общая продолжительность лечения и наблюдения составила до 8 суток. Пациенты трижды осматривались врачом — на 1-й (визит 1), 4-й (визит 2) и 8-й (визит 3) дни. В течение 7 суток родитель/усыновитель пациента и/или пациент старше 14 лет вели дневник, заполняли размещенную в нем «Шкалу тяжести кашля», регистрировали число эпизодов дневного и ночного кашля, описывали характер кашля (сухой/непродуктивный или влажный/продуктивный), результаты измерения температуры тела утром и вечером.

Исходно и по завершении терапии оценивались общеклинические и биохимические анализы крови и мочи.

Критерии соответствия. Критериями включения амбулаторных пациентов в исследование были клинические симптомы ОРИ верхних дыхательных путей — острого фарингита, ларингита, ларинготрахеита, трахеита. Выраженность непродуктивного кашля, которую оценивали в баллах по специализированной «Шкале тяжести кашля» (табл. 1) [4, 18], должна была составлять 4 балла и более (частый, болезненный кашель, оказывающий влияние на повседневную активность ребенка либо нарушающий ночной сон), продолжительность кашля — от 12 часов до 3 дней, что являлось показанием для назначения противокашлевой терапии.

Пациент не включался в исследование, если у него отмечался влажный/про-

дуктивный кашель; ОРИ нижних дыхательных путей, бронхообструктивный синдром, острая дыхательная недостаточность; подозрение на бактериальную инфекцию; обострение/декомпенсация хронических заболеваний, включая хронические заболевания органов дыхания. Кроме того, критериями не включения были наличие в анамнезе воспалительных, дегенеративных, демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, полиневропатии, эпилепсии, злокачественных новообразований, сахарного диабета, наследственной непереносимости фруктозы (вследствие наличия в составе исследуемого препарата мальтитола), аллергии/непереносимости любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении; курение, употребление родителями/усыновителями/пациентом наркотиков, алкоголя, беременность/нежелание соблюдать методы контрацепции сексуально активными пациентами, психические заболевания пациента/родителей/усыновителей, участие в других клинических исследованиях в течение 3 предшествующих месяцев.

В процессе лечения пациентам разрешался прием препаратов для симптоматической терапии ОРИ верхних дыхательных путей, включая жаропонижающие, противовирусные препараты, витамины, сосудосуживающие капли в нос, при необходимости врачи назначали дезинтоксикационную терапию и антибактериальные средства (в случае развития бактериальных осложнений), допускалось применение других лекарственных препаратов, которые не входили в список запрещенных препаратов. К запрещенным

препаратам в исследовании были отнесены противокашлевые, антигистаминные, бронхолитические, отхаркивающие препараты, глюкокортикостероиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а также средства, влияющие на рвотный рефлекс, на активность кашлевого центра в центральной нервной системе; лекарства, содержащие H_1 -гистаминоблокаторы. При этом за 1 месяц до включения в исследование, а также в ходе проведения исследования (с момента подписания информированного согласия и начала скрининга) не разрешалась любая терапия, способная повлиять на выраженность кашля у пациента.

Первичными конечными точками исследования являлись улучшение или полное исчезновение кашля. Критерием улучшения считалось снижение баллов по шкале тяжести кашля до 2 баллов днем и 1 балла ночью, критерием выздоровления — полное отсутствие кашля в течение суток. Кроме того, оценивались длительность сухого/непродуктивного кашля и сроки появления первых эпизодов продуктивного кашля, а также общая продолжительность кашля. Дополнительно определяли динамику выраженности катарального синдрома, долю пациентов с генерализацией респираторной инфекции и бактериальными осложнениями, степень удовлетворенности препаратом лечащими врачами.

Методы регистрации результатов лечения. Для определения выраженности кашля применяли специализированную шкалу оценки его тяжести (табл. 1). Родители/усыновители или сами пациенты старше 14 лет регистрировали в дневнике пациента число эпизодов

Таблица 2

Доли пациентов с улучшением/выздоровлением от кашля

Показатель	ITT-анализ (n = 326)		PP-анализ (n = 296)	
	Ренгалин (n = 161)	Синекод (n = 165)	Ренгалин (n = 153)	Синекод (n = 143)
На 4-й день наблюдения				
Число пациентов с улучшением/отсутствием кашля, n (%)	105 (65)	89 (54)	104 (68)	76 (53)
Разность долей «Синекод – Ренгалин» и ее 98,75% CI	–11 [–25 ÷ 2]%		–15 [–29 ÷ –1]%	
Z-статистика и P-value	z = 4,0, p < 0,0001*		z = 4,4, p < 0,0001*	
P-value для точного теста Фишера**	p = 0,043		p = 0,0122**	
На 7-й день наблюдения				
Число пациентов с улучшением/отсутствием кашля, n (%)	154 (96)	146 (88)	148 (97)	126 (88)
Разность долей «Синекод — Ренгалин» и 98,75% CI	–8 [–15 ÷ 0]%		–9 [–16 ÷ –1]%	
Z-статистика и P-value	z = 5,8, p < 0,0001*		z = 6,1, p < 0,0001*	
P-value для точного теста Фишера	p = 0,023		p = 0,0067**	
Примечание. CI — Confidence Interval (доверительный интервал). Данные анализировались с помощью Z-теста для пропорций и точного критерия Фишера. * Значимая сопоставимость результатов в двух группах. ** Значимое превосходство результатов в группе Ренгалина (по данным PP-анализа).				

дневного и ночного кашля, описывали характер кашля (сухой/непродуктивный или влажный/продуктивный), результаты измерения температуры тела утром и вечером. Выраженность других симптомов ОРИ оценивалась по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 1 — легкая, 2 — средняя, 3 — тяжелая степень. Оценка эффективности лечения проводилась на основании индекса эффективности шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale — Efficiency Index, CGI-EI), отражающего терапевтическую эффективность и частоту побочных эффектов проводимой терапии.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось согласно полученному разрешению МЗ РФ № 524 от 20.11.2012 и № 467569–20–1 от 17.12.2014 г. на его продление и было одобрено локальными этическими комитетами медицинских центров, на базе которых проводилось исследование.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Оценка размера выборки для анализа эффективности проводилась с учетом дизайна Non-Inferiority (эффект препарата сравнения значимо превосходит эффект тестируемого препарата) с использованием нулевой гипотезы (H_0): $Ef_{compare} - Ef_{test} \geq \delta$ (эффект препарата сравнения клинически значимо превосходит эффект тестируемого препарата), альтернативной гипотезы (H_A): $Ef_{compare} - Ef_{test} < \delta$ (эффект

тестируемого препарата клинически незначимо отличается от эффекта препарата сравнения). Величина клинически значимого различия (margin) эффектов двух препаратов « δ » принималась равной 10% (то есть предполагалось, что эффект Ренгалина сопоставим с эффектом Синекода, если эффект тестируемого препарата не хуже эффекта контрольного препарата более чем на 10%). Мощность статистических критериев « $P = (1 - \beta)$ » принималась равной 80% (вероятность корректного отвержения нулевой гипотезы равна 0,8). Вероятность ошибки первого рода « α » допускалась менее 5% (вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы — менее 0,05). Используемые статистические критерии являлись двухсторонними в силу отсутствия апостериорной информации о превосходстве эффекта одного препарата над другим. Расчет размера совокупной выборки проведен исходя из предположений об ожидаемых эффектах по первому основному критерию эффективности.

Методы статистического анализа данных

Эффективность терапии Ренгалином в первые три дня сравнивалась с эффектами противокашлевого препарата центрального действия Синекод с использованием анализа Non-inferiority (отсутствие клинически значимого превосходства препарата сравнения Синекод над тестируемым препаратом Ренгалин). Дополнительно сравнивалась эффективность двух схем лечения

в течение семи дней, а также проводился анализ на превосходство (анализ Superiority) после трех и семи дней лечения. Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу производились с использованием статистического пакета SAS-9.4. На основании данных пациентов, включенных в соответствии со всеми критериями включения/невключения, рандомизированных и получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов, проводили ITT-анализ эффективности (ITT-анализ). В PP-анализ эффективности включили данные всех пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии со всеми процедурами протокола (PP-анализ). Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух разных группах, использовался t-критерий Стьюдента (t-test) для независимых выборок; для сравнения пропорций в группах — метод анализа сопоставимости для пропорций, основанный на Z-статистике; применялись стандартные методы частотного анализа: критерий χ^2 и модификация Cochran-Mantel-Haenszel критерия χ^2 для множественных сравнений (CMH χ^2); однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений (One-way Repeated Measures ANOVA).

Результаты исследования

Характеристика участников исследования

Всего подписали информированное согласие и были включены

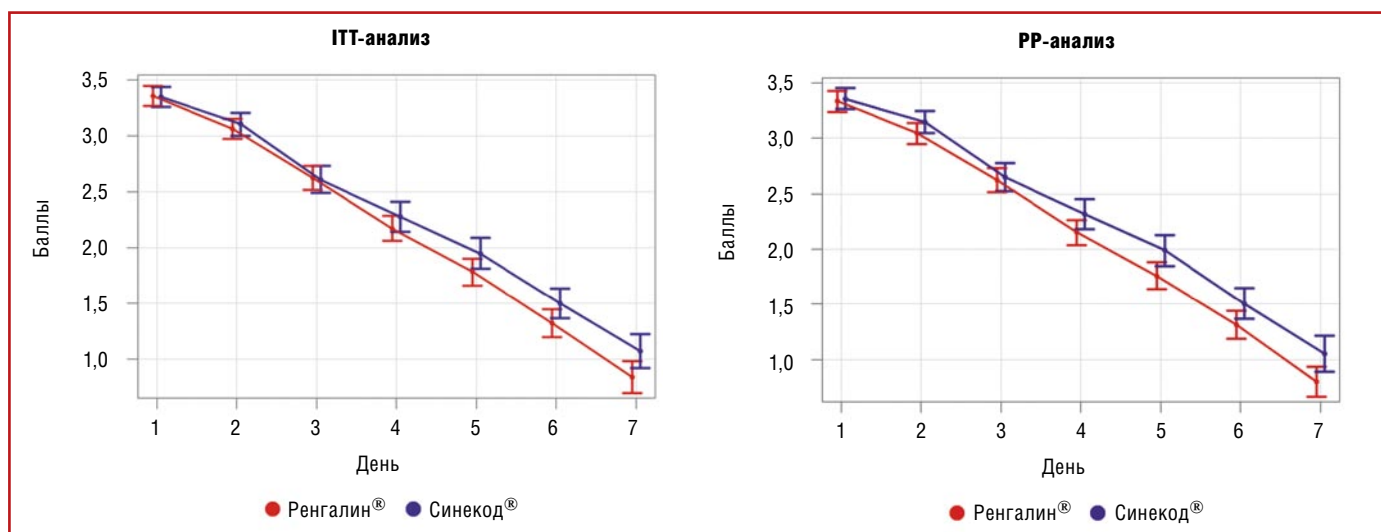


Рис. 1. Динамика тяжести дневного кашля в баллах

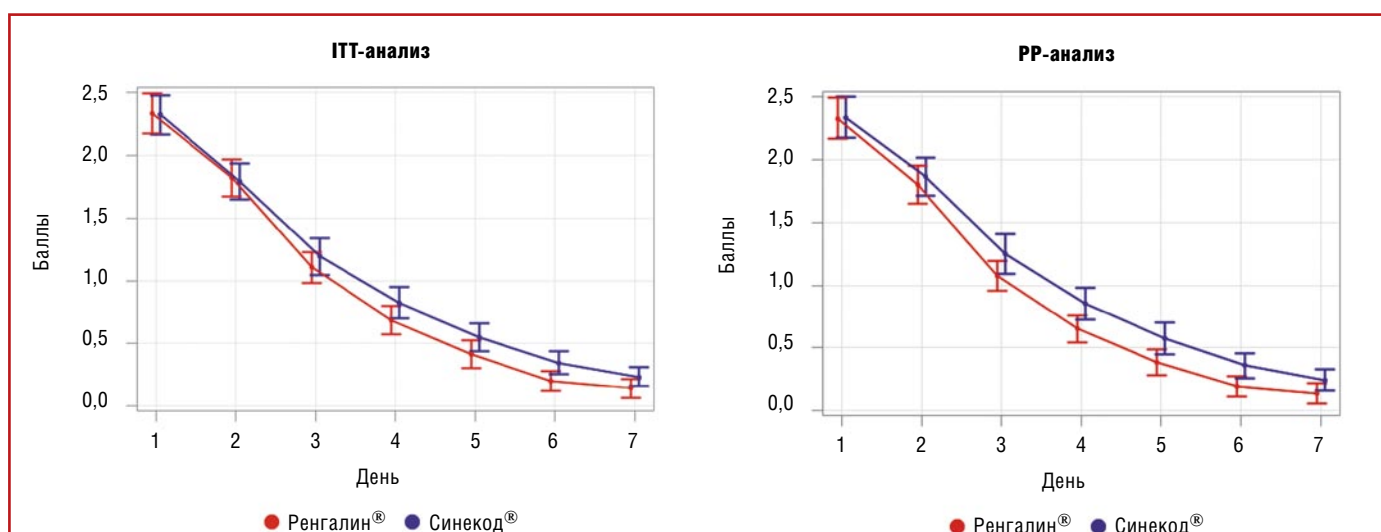


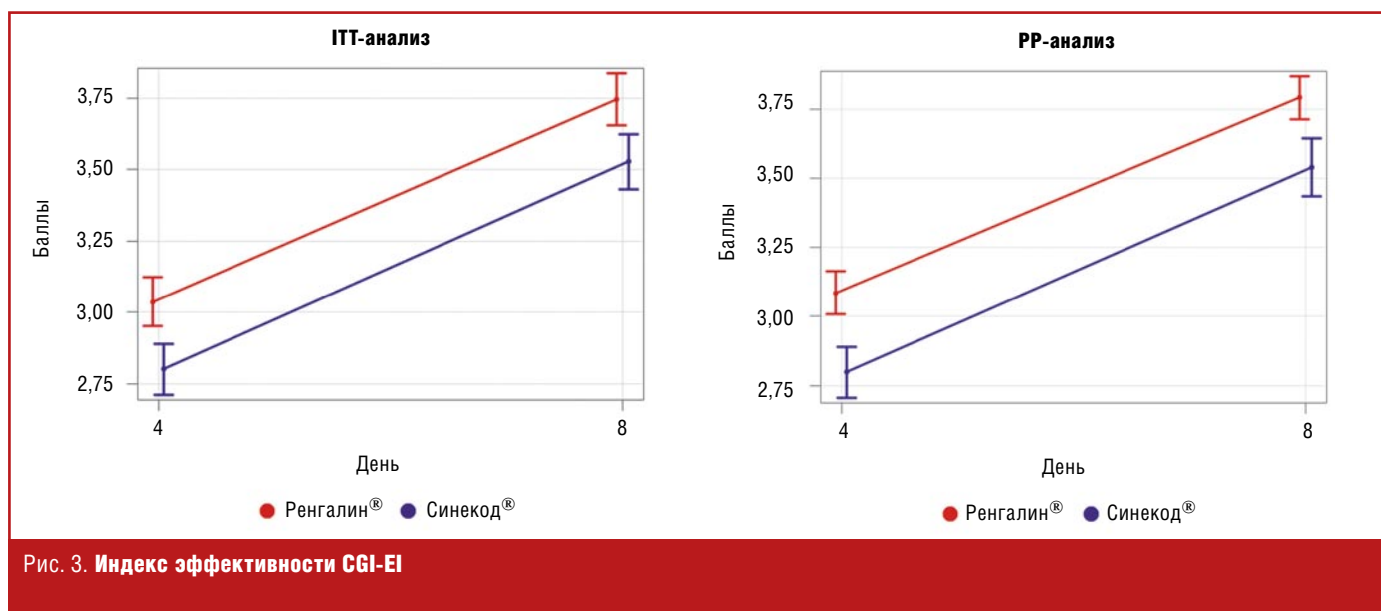
Рис. 2. Динамика тяжести ночного кашля в баллах

в исследование 332 пациента. Однако в ходе исследования было выявлено, что 6 пациентов (по 3 из каждой группы) были включены в исследование ошибочно, так как не соответствовали критериям включения. Досрочно завершили участие в исследовании еще 30 пациентов ($n = 8$ в группе Ренгалина и $n = 22$ в группе Синекода), их данные были исключены из анализа эффективности по разным причинам: в группе Ренгалина — невозможности следовать требованиям протокола ($n = 1$), необходимости назначения запрещенных препаратов ($n = 3$), нежелательного явления, требующего отмены препарата ($n = 1$), серьезного отклонения от протокола — прием менее 75% дозы исследуемого препарата ($n = 3$); в группе Синекода — из-за невозможности следовать тре-

бованиям протокола ($n = 5$), необходимости назначения запрещенных препаратов ($n = 2$), желания родителей досрочно завершить участие в исследовании ($n = 2$), нарушения комплаентности — прием менее 75% дозы исследуемого препарата ($n = 13$). Таким образом, ITT-анализ эффективности проводили на основании данных 326 пациентов (161 пациент группы Ренгалина и 165 — из группы Синекода), выборку для PP-анализа составили 296 пациентов, в том числе 153 — группы Ренгалина и 143 — группы Синекода (результаты PP-анализа приведены в квадратных скобках).

Возрастная структура участников исследования в двух группах была сопоставима, средний возраст составил $9,6 \pm 4,1$ года. Клиническая картина заболевания у всех детей характе-

ризовалась симптомами, типичными для острого инфекционного процесса верхних отделов респираторного тракта — острого фарингита, ларингита, трахеита или ларинготрахеита. Основным проявлением заболевания был сухой/непродуктивный кашель, средняя продолжительность которого на момент скрининга в группах Ренгалина и Синекода была одинаковой — $1,3 \pm 0,5$ суток. Средние значения исходной выраженности кашля также были равными и составили $5,7 \pm 1,3$ и $5,7 \pm 1,2$ балла. Как показал статистический анализ, длительность и выраженность непродуктивного кашля, тяжесть других клинических проявлений ОРВИ у пациентов в группах Ренгалина и Синекода исходно были сопоставимы. По частоте сопутствующих заболеваний и применения пре-



паратов сопутствующей терапии группы также значимо не различались.

Основные результаты исследования

Оценка эффективности

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что лечение Ренгалином оказывало быстрое положительное влияние на кашель и было сопоставимо с эффектами Синекода (табл. 2). Значимое улучшение или полное купирование кашля уже по окончании трех дней терапии Ренгалином было отмечено у 65% [68%] пациентов (против 54% [53%] детей, лечившихся три дня Синекодом). Результаты терапии Ренгалином были не только достоверно сопоставимы с противокашлевой активностью Синекода ($z = 4,0$; $p < 0,0001$), но и значимо ее превосходили ($p = 0,0122$).

На 7-й день лечения Ренгалином кашель как днем, так и ночью был минимальным или полностью отсутствовал у большинства детей группы (96% [97%]), в группе сравнения аналогичный показатель составил 88% [88%] пациентов ($z = 5,8$; $p < 0,0001$ [$z = 6,1$; $p < 0,0001$]). Дополнительный анализ показал, что эффективность терапии в группе Ренгалина, пациенты которой завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом (PP-выборка), была не только сопоставимой, но и значимо превосходила результаты лечения в группе сравнения (точный критерий Фишера, $p = 0,0067$).

Среди пациентов, принимавших Ренгалин, непродуктивный кашель не трансформировался во влажный, а полностью купировался либо переходил в «остаточный» у 52% [53%] против 17% [14%] в группе Синекода ($p < 0,0001$ [$p < 0,0001$]).

Анализ средних значений общей продолжительности кашля при ОРИ верхних дыхательных путей продемонстрировал схожие результаты лечения. Было показано, что общая продолжительность кашля в группах Ренгалина и Синекода составила $5,8 \pm 0,1$ [$5,8 \pm 0,1$] и $5,8 \pm 0,1$ [$5,9 \pm 0,1$] дня ($z = 9,6$; $p < 0,0001$ [$z = 11,5$; $p < 0,0001$]). Полученные данные подтверждают, что количество потребовавшихся для излечения от кашля дней составило в среднем около 6 и было значимо сопоставимо в обеих группах. Таким образом, результаты анализа по первичным конечным точкам доказывают, что Ренгалин в жидкой лекарственной форме эффективен в лечении кашля у детей с ОРИ, а его противокашлевая активность не только сопоставима с препаратом Синекод, но и значимо превосходит эффекты препарата сравнения.

В соответствии с запланированным алгоритмом лечения через 3 дня от начала терапии дополнительное назначение амброксола (Лазолван) потребовалось менее половине пациентов, принимавших Ренгалин (48% [47%]), в то время как после 3 дней приема Синекода амброксол был назначен подавляющему большинству (83% [86%]) детей. Таким образом, применение Ренгалина у детей с ОРИ способствовало эффективному лечению непродуктивного кашля и трансформации сухого кашля в остаточный кашель без образования вязкой мокроты, требующей назначения муколитиков. Полученные результаты подтверждались данными статистического анализа на сопоста-

вимость двух схем терапии ($z = 9,2$; $p < 0,0001$ [$z = 9,9$; $p < 0,001$]) и превосходство 3 дней лечения Ренгалином над Синекодом ($p < 0,0001$ [$p < 0,001$]).

На рис. 1 и 2 представлена динамика тяжести кашля в течение дня и ночи за время участия в исследовании. Сравнение показателей тяжести дневного кашля с помощью математической модели «площадь под кривой» показало, что суммарно за все 7 дней лечения выраженность кашля у детей группы Ренгалина ($13,1 \pm 3,4$ [$13,0 \pm 3,3$] баллы $\times$ дни) была не только значимо сопоставима с аналогичным параметром у пациентов группы Синекода ($13,7 \pm 4,0$ [$13,8 \pm 3,7$] баллы $\times$ дни) ($t = 4,8$; $p < 0,0001$ [$t = 5,4$; $p < 0,0001$]), но и превосходила результаты лечения препаратом сравнения с последовательной заменой на Лазолван ($t = 2,08$; $p = 0,04$). Статистический анализ суммарных показателей тяжести ночного кашля также показал достоверную сопоставимость данных в двух группах терапии ($t = 2,8$; $p = 0,005$ [$t = 3,6$; $p < 0,0004$]). Результаты дополнительного теста в PP-подвыборке на «превосходство» показали значимые результаты по данным и параметрического ($t = 2,1$; $p = 0,04$), и непараметрического ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,03$) методов, что подтверждало значимое преимущество 7-дневной схемы терапии с применением Ренгалина (в виде монотерапии в течение 7 дней либо в комбинации с Лазолваном с 4-го по 7-й дни), по сравнению с последовательным назначением Синекода (3 дня) и Лазолвана (4 дня).

На фоне проводимой терапии выраженность катарального синдрома

(заложенность и выделения из носа, чихание, боль в горле, кашель) у пациентов обеих групп постепенно снижалась. Так, через 3 дня лечения состояние большинства пациентов характеризовалось незначительной выраженностью респираторных симптомов. Суммарная тяжесть явлений катара дыхательных путей в группе Ренгалина через 3 дня лечения была $3,3 \pm 1,9$ [$3,3 \pm 1,9$] балла, в группе Синекода — $3,4 \pm 1,7$ [$3,4 \pm 1,7$] балла. По окончании 7-дневного курса терапии респираторная симптоматика была минимально выражена у отдельных пациентов, составляя $0,7 \pm 0,9$ [$0,6 \pm 0,8$] балла в группе Ренгалина и $0,9 \pm 1,0$ [$0,9 \pm 1,0$] балла в группе Синекода. Результаты статистического анализа свидетельствовали о том, что обе схемы лечения (1-я — монотерапия Ренгалином в течение 7 дней или в сочетании с Лазолваном; 2-я — последовательный прием Синекода и Лазолвана) одинаково воздействуют на выраженность катаральных симптомов.

Несмотря на позитивные сдвиги в лечении кашля у 2 (1%) пациентов группы Синекода было выявлено ухудшение течения ОРИ с появлением симптомов со стороны нижних дыхательных путей (пневмония, $n = 1$ и бронхит, $n = 1$) на 4-й день участия в исследовании. Применение в этих случаях препарата, подавляющего кашлевой рефлекс, по-видимому, способствовало задержке эвакуации воспалительного экссудата и дальнейшему распространению инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте. Среди пациентов, получавших Ренгалин, случаев генерализации респираторной инфекции не было зарегистрировано. Анализ сопоставимости для пропорций, основанный на z-статистике, показал, что обе группы (выборки ИТТ и РР) не отличались по числу пациентов с развитием симптомов со стороны нижних дыхательных путей в течение периода заболевания ($z = 13,2$; $p < 0,0001$ [$z = 11,6$; $p < 0,0001$]).

По оценкам врачей применение препарата Ренгалин приводило к значительному либо явному улучшению состояния и уменьшению тяжести кашля при ОРИ верхних дыхательных путей у детей. Индекс эффективности (соотношение терапевтических и побочных эффектов) составил $3,0 \pm 0,6$ [$3,1 \pm 0,5$] в группе Ренгалина против $2,8 \pm 0,6$ [$2,8 \pm 0,6$] в группе Синекода; через 7 дней лечения — $3,8 \pm 0,6$ [$3,8 \pm 0,5$] и $3,5 \pm 0,6$

[$3,5 \pm 0,6$] соответственно (рис. 3). О более высокой эффективности лечения в группе Ренгалина по сравнению с группой сравнения свидетельствовали результаты статистического анализа Краскала–Уоллеса: по окончании 3 дней — $p = 0,0002$ [$p < 0,0001$], через 7 дней лечения — $p = 0,0003$ [$p = 0,0002$]. Таким образом, по оценкам врачей-исследователей, применение Ренгалина для лечения кашля на фоне ОРИ (в виде монотерапии или в сочетании с Лазолваном) более эффективно и безопасно, чем последовательная комбинация двух препаратов (Синекода и Лазолвана).

Оценка безопасности

Мониторинг нежелательных явлений (НЯ) и лабораторных показателей в ходе исследования показал, что жидкая лекарственная форма Ренгалина (раствор для приема внутрь) — безопасный препарат для лечения кашля у детей с ОРИ верхних дыхательных путей. Всего в течение периода лечения и наблюдения было зарегистрировано 9 случаев НЯ у 6 (3,7%) пациентов группы Ренгалина и 4 НЯ у 4 (2,4%) участников исследования группы Синекода. Частотный анализ показал достоверную сопоставимость между количеством пациентов с НЯ ($z = 4,2$; $p < 0,0001$) и частотой НЯ в обеих группах.

По мнению врачей-исследователей, все зарегистрированные в обеих группах НЯ не имели определенной (достоверной) связи с исследуемой терапией; в 4 случаях НЯ в группе Ренгалина и в 2 случаях НЯ в группе Синекода связь с исследуемой терапией отсутствовала; в остальных случаях она была маловероятной/вероятной или возможной. Среди зарегистрированных в группе Ренгалина были отмечены следующие НЯ: инфекционное заболевание (ветряная оспа; $n = 1$), болезни органов дыхания, грудной клетки и средостения ($n = 2$; в том числе усиление кашля у ребенка с хроническим аденоидитом, $n = 1$; острый фаринготонзиллит, $n = 1$); отклонения от нормы, выявленные при лабораторных исследованиях (в том числе повышение уровня АЛТ у пациента с острым фаринготонзиллитом, $n = 1$; повышение билирубина в крови, $n = 1$; повышение числа нейтрофилов ($n = 1$) и повышение скорости оседания эритроцитов ($n = 1$) у пациента с ветряной оспой; наличие белка в моче, $n = 2$). В группе Синекода все 4 НЯ относились к болезням органов дыхания,

грудной клетки и средостения (в том числе пневмония, $n = 1$; бронхит, $n = 1$; усиление кашля, $n = 2$ при отсутствии ранее выявленных заболеваний).

Сочетанное использование Ренгалина с противовирусными и иммуномодулирующими препаратами, антипиретиками и деконгестантами, местными антисептиками и муколитиком амброксолом не приводило к развитию реакций фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимоусиливающему действию.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты по эффективности Ренгалина обусловлены его модулирующим влиянием на функциональную активность брадикининовых, гистаминовых и опиатных рецепторов, что обеспечивает воздействие на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также причину кашля — воспаление в респираторном тракте [3, 4, 13, 15]. Особенностью препарата Ренгалин и его терапевтических эффектов является возможность активировать различные фармакологические мишени, что оказывается полезным в разные фазы ОРИ. В начальном периоде имеет значение балансирующее влияние препарата на опиатные рецепторы для обеспечения противокашлевого и анальгезирующего действия. В последующий период ОРИ, когда преобладает экссудативно-катаральное воспаление, значимо влияние компонентов препарата на брадикининовые и гистаминовые рецепторы. Противовоспалительный, антигистаминный и спазмолитический эффекты способствуют разрешению инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях и более легкому отхождению мокроты, предупреждают распространение патологического процесса в нижние отделы респираторного тракта, помогают не только излечению от кашля, но и выздоровлению пациентов от ОРИ.

Как известно, сухой/непродуктивный кашель при ОРИ верхних дыхательных путей на 3–4 сутки заболевания переходит во влажный/продуктивный кашель, что сопровождается появлением вязкой, трудноотделяемой мокроты. Именно поэтому подавление кашлевого рефлекса с помощью лекарственных препаратов на этом этапе лечения крайне нежелательно и даже опасно по причине возможного развития застоя секрета дыхательных путей

и его дальнейшего инфицирования. В этих ситуациях оправдано назначение муколитических препаратов с целью разжижения мокроты и облегчения ее откашливания. Среди пациентов, принимавших Ренгалин, непродуктивный кашель не трансформировался во влажный, а полностью купировался либо переходил в «остаточный» кашель, который не требовал назначения муколитической терапии.

Ограничения исследования

Открытый дизайн рандомизированного сравнительного исследования, с отсутствием двойного слепого контроля, позволяет объективно оценить сопоставимость двух схем терапии, но снижает уровень доказательности превосходства Ренгалина над Синекодом.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило эффективность и безопасность жидкой лекарственной формы Ренгалина (раствор для приема внутрь) для лечения кашля у детей с острыми респираторными инфекциями. Комплексный препарат для «управления кашлем» Ренгалин, воздействуя на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса за счет модификации лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами, оказывает эффект в лечении острого сухого и влажного кашля.

Значимый антитуссивный эффект препарата при частом сухом кашле, нарушающем дневную активность и ночной сон больного ребенка, наступает быстро, в течение трех дней терапии. По выраженности противокашлевой активности Ренгалин сравним с эффектами Синекода. Но, в отличие от Синекода, который назначается только при сухом кашле, в случае появления влажного кашля требуется его отмена и назначение муколитических и отхаркивающих препаратов, Ренгалин можно применять в течение всего периода респираторной инфекции, сопровождающейся кашлем. Ренгалин способствует эффективному излечению от непродуктивного кашля и быстрому переводу его в «остаточный» и может применяться в лечении продуктивного кашля. Помимо противокашлевого действия, Ренгалин оказывает положительное влияние на выраженность других проявлений острой респираторной инфекции, снижая клинические проявления катара

верхних дыхательных путей. Ренгалин предупреждает распространение инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте и развитие осложнений со стороны нижних дыхательных путей, так как не оказывает негативного воздействия на мукоцилиарный клиренс и опосредованные им процессы эвакуации воспалительного экссудата из дыхательных путей. По оценкам врачей-исследователей лечение кашля на фоне респираторной инфекции, включающее применение Ренгалина (в течение 7 дней) либо его комбинацию с Лазолваном (с 4-го по 7-й дни) более эффективно, чем последовательное применение двух препаратов (Синекод 3 дня, затем Лазолван 4 дня).

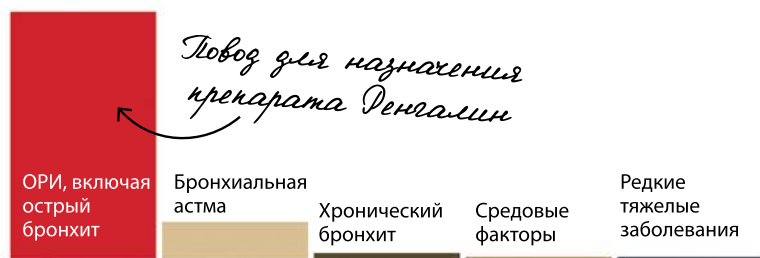
Мониторинг НЯ и лабораторных показателей подтверждают безопасность препарата. Применение Ренгалина не вызывает побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия: седативного и снотворного эффектов, угнетения дыхания, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, привыкания и лекарственной зависимости. Ренгалин хорошо сочетается с препаратами других классов для симптоматической терапии ОРИ. Анализ полученных результатов достоверно показал, что жидкая форма Ренгалина является безопасным лекарственным средством для лечения кашля у детей. Сочетание анти- и протуссивной активности в одном лекарственном средстве (Ренгалин) оказалось не только эффективным, но и полностью безопасным для детей. ■

Литература

1. Самсыгина Г.А. Кашель у детей и его лечение // Педиатрия. 2015. № 1. С. 37–41.
2. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Ершов Ф.И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 160 с.
3. Footitt J., Johnston S.L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms // Pulm Pharmacol Ther. 2009. Vol. 22 (2). P. 108–113.
4. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.
5. Chang C. C., Platter G. M. R., Brightling C. E. et al. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2006. Vol. 129 (1). P. 222–231.
6. Dipinigitis P. V., Colice G. L., Goolsby M. J. et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge // Cough. 2009. Vol. 5. P. 11.
7. Bolser D. C. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical

practice guidelines // Chest. 2006. Vol. 129 (1). P. 238–249.

8. Chang C. C., Cheng A. C., Chang A. B. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
9. Irwin R. S., Baumann M. H., Bolser D. C. et al. Diagnosis and management of cough. Executive Summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2006. Vol. 129. 1S–23S.
10. Smith S. M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings // Cochrane Database Syst Rev. 2014. Nov 24. P. 11: CD001831.
11. Ровкина Е.И. Симптоматическая терапия как важнейшее звено терапии кашля // Лечащий Врач. 2012. С. 4.
12. Ковалева В.Л., Зак М.С., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. Исследование влияния сверхмалых доз антител к брадикинину на кашлевой рефлекс у интактных и иммунизированных морских свинок / Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2003. С. 721.
13. Эпштейн О.И., Ковалева В.Л., Зак М.С., Дугина Ю.Л. Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину // Бюлл. эксперим. биол. 2003. Прил. 1. С. 61–64.
14. Карпова Е.П. Новое решение проблемы выбора препарата для патогенетически обоснованной терапии кашля у детей // Вопросы практической педиатрии. 2015. Том 10 (6). С. 61–67.
15. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. Монография. М.: Издательство РАМН, 2005.
16. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований // Детские инфекции. 2014. № 1. С. 40–43.
17. Jenne H. A., Кондорина Е. Г., Галустьян А. Н. и др. Ренгалин — новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // Антибиотики и химиотерапия. 2014. Том 59 (5–6). С. 16–24.
18. Hsu J. Y., Stone R. A., Logan-Sinclair R. B. et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder // Eur. Respir. J. 1994. Vol. 7. P. 1246–1253.



РЕНГАЛИН

Лечение кашля



СХЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕНГАЛИН⁴

🔴 РАСТВОР ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1–2 чайных ложки (5–10 мл).
Держать раствор во рту перед проглатыванием для максимального эффекта препарата.
Применять по 1–2 чайных ложки 3 раза в сутки.

🟡 ТАБЛЕТКИ ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1 таблетку (держат в рту до полного растворения).
Применять по 1–2 таблетке 3 раза в сутки вне приема пищи.

3 ПРИЧИНЫ ВЫБРАТЬ РЕНГАЛИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

1 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основные фармакологические эффекты Ренгалина

- Полное купирование кашля у 3 из 4 пациентов к окончанию лечения¹
- Уменьшает выраженность воспалительной реакции в 2 раза²
- Снижает реактивность бронхов в 1,8 раза²

2 РЕЗУЛЬТАТ УЖЕ К 3-МУ ДНЮ ТЕРАПИИ

Статистика улучшения у пациентов³:

- ☀️ Дневной кашель – **90%**
- 🌙 Ночной кашель – **88%**
- 🌙 Полное купирование – **52%**

3 БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Обладает минимальным риском побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия, хорошо переносится и сочетается с лекарственными средствами различных классов³

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕНГАЛИН⁴

Может применяться на всех этапах ОРИ



Информация для специалистов здравоохранения.

1. Акопов А.Л. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 60 (1–2): 19–26.
2. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2013.
3. Гепле Н.А. Антибиотики и химиотерапия. 2014; 59 (7–8): 16–24.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ренгалин.

ЛП-002790, ЛСР – 006927/10 РЕКЛАМА

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»;
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9.
Тел./факс: 8 (495) 684-43-33

Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита

В. М. Свистушкин¹, доктор медицинских наук, профессор

Г. Н. Никифорова, доктор медицинских наук, профессор

Д. М. Пшонкина

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

Резюме. Частое рецидивирование и хронизация патологического процесса в околоносовых синусах приводят к нарушениям в системе иммуногенеза пациентов, вследствие чего данной категории больных целесообразно проведение специализированной профилактической иммунокоррекции. Способность очищенных бактериальных лизатов повышать специфический иммунный ответ и активизировать неспецифическую защиту определяет целесообразность их применения у пациентов с затяжным или рецидивирующим течением инфекционно-воспалительных респираторных заболеваний.

Ключевые слова: параназальные синусы, хронический риносинусит, патогенез, консервативное лечение, иммунокоррекция, бактериальные лизаты, ОМ-85.

Abstract. Frequent recurrence and chronization of the pathological process in the paranasal sinuses leads to disturbances in the patients' immunogenesis system, in which connection special preventive immunocorrection is appropriate for this category of patients. The ability of purified bacterial lysates to enhance a specific immune response and activate non-specific protection determines the appropriateness of their use in patients with prolonged or recurrent course of infectious-inflammatory respiratory diseases.

Keywords: paranasal sinuses, chronic rhinosinusitis, pathogenesis, conservative treatment, immunocorrection, bacterial lysates, OM-85.

Полость носа и параназальные синусы играют важную роль в физиологических процессах человеческого организма, что обуславливает неизменное внимание врачей многих специальностей к состоянию и патологическим изменениям вышеуказанных отделов дыхательной системы. К сожалению, несмотря на значительный прогресс медицинской науки и практики, на современном этапе во всех странах мира, независимо от уровня их экономического развития, отмечается рост воспалительных заболеваний респираторного тракта, частые рецидивы и хронизация патологических процессов. Актуальность вопросов диагностики, лечения и профилактики данных нозологических форм не вызывает сомнений.

Для определения воспалительной патологии околоносовых пазух наиболее адекватным является термин «риносинусит», так как практически всегда патологические изменения слизистой оболочки синусов сопровождаются аналогичными проявлениями в полости носа [1–3]. Риносинусит как нозологическая форма объединяет различные виды заболеваний полости носа и околоносовых пазух как инфекционной (вирусной, бактериальной, грибковой), так и неинфекционной (травматической, аутоиммунной, аллергической) этиологии. Риносинуситы занимают одно из ведущих мест в структуре воспалительной патологии независимо от возраста, климатической зоны проживания и уровня жизни пациента. Инфекционные риносинуситы относятся к числу самых распространенных

заболеваний, наиболее часто развивается острый катаральный риносинусит, являющийся одним из проявлений острой респираторной вирусной инфекции. Бактериальная инвазия в пазухах является осложнением вирусного процесса, острым бактериальным риносинуситом ежегодно болеет до 15% взрослого контингента и до 5% детей, однако в ряде случаев пациенты не обращаются за медицинской помощью и лечатся самостоятельно, в связи с чем реальные цифры заболеваемости выше. По данным эпидемиологических исследований, острые формы бактериального риносинусита составляют до 20–25% всей оториноларингологической патологии, в России вышеуказанное заболевание переносят около 10 млн человек в год, с возрастом отмечается рост заболеваемости риносинуситами, женщины болеют в среднем в 1,5 раза чаще мужчин. Хронический риносинусит (ХРС) встречается реже, чем острый, однако считается самым частым хроническим страданием человека. Данная патология развивается в среднем у 5% населения, последние 10 лет отмечается рост заболеваемости ХРС более чем в 2 раза. В структуре госпитализированных в оториноларингологические стационары пациенты с ХРС составляют 25–30%, ежегодно этот показатель увеличивается в среднем на 1–2% [1, 2, 4–9].

Хронический риносинусит определяется как воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа продолжительностью более 3 месяцев, именно в течение этого срока, по мнению большинства исследователей, в слизистой оболочке и в более глубоких структурах параназальных синусов развиваются необратимые патоморфологические изменения. Как правило, в условиях

¹ Контактная информация: svvm3@yandex.ru

хронического воспаления в слизистой оболочке околоносовых пазух происходит очаговая или диффузная метаплазия многоядного цилиндрического эпителия в многослойный, лишенный ресничек, отмечается повреждение эпителиального слоя вплоть до его десквамации, развивается утолщение базальной мембраны, отек подслизистого слоя, гиперплазия бокаловидных клеток и как следствие значительно уменьшается эффективность мукоцилиарного транспорта. Возможно распространение патологического процесса через гаверсовы каналы на надкостницу, что приводит к локальному остеоиту [10, 11]. Разнообразие клиноморфологических форм ХРС и недостаточная изученность характера патологических изменений обуславливают трудности их систематизации и отсутствие единой общепринятой клинической классификации. В нашей стране наиболее часто используется классификация, предложенная Б. С. Преображенским в 1956 г., согласно которой различают экссудативный (катаральный, серозный, гнойный), продуктивный (пристеночно-гиперпластический, полипозный), холестеатомный, некротический (альтеративный), атрофический (резидуальный) и аллергический ХРС. В клинической практике необходимо принимать во внимание достаточно часто наблюдаемое у таких больных сочетание различных форм патологического процесса. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматривает ХРС в зависимости от топика поражения, не учитывая особенности этиопатогенеза и патоморфологические изменения. За рубежом наиболее распространено разделение ХРС на две формы — с полипами и без формирования последних [2, 3, 10].

Причины хронизации воспалительного процесса в околоносовых пазухах изучены недостаточно, являются потенциально многочисленными, разрозненными, часто отмечается сочетание нескольких факторов. Практически все исследователи отмечают полиэтиологичность ХРС — развитие данного заболевания может быть обусловлено анатомическими особенностями и структурными нарушениями архитектоники носа, наличием добавочных соустьев параназальных синусов, гиперплазией слизистой оболочки, аденоидными разрастаниями, неопластическими процессами, нарушениями слизистой оболочки, включая функциональные (цилиарная дисфункция) на фоне системных и ряда других заболеваний, гастроэзофагеальным рефлюксом, патологией иммунной системы, в том числе аллергией, хирургической или любой другой травмой синуса. У больных ХРС не исключается этиотропная роль микробного фактора (резистентность флоры, специфические возбудители, грибы, феномен интернализации золотистого стафилококка, формирование биопленок), антигенной суперстимуляции, регионарных очагов инфекции. Однако результаты ряда клинических исследований показывают, что практически все вышеуказанные факторы у половины пациентов не влияют на частоту рецидивирования воспалительного процесса в синусах и на формирование хронического патологического очага [2–5, 9].

В основе патогенеза ХРС лежит инфильтрация слизистой оболочки околоносовых пазух нейтрофилами и другими иммунокомпетентными клетками и усиление продукции провоспалительных цитокинов, определяющих активность патологического процесса. Инфекционные формы заболевания имеют в основе Th1-поляризованное воспаление, характеризующееся синтезом γ -интерферона, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли, трансформирующего росто-

вого фактора- β и воспалительной инфильтрацией преимущественно нейтрофилами. Неинфекционные ХРС, в частности полипозный, характеризуются Th2-поляризованным воспалением с доминированием ИЛ-5 и ИЛ-13, иммуноглобулина E (IgE) и эозинофильной клеточной инфильтрацией слизистой оболочки [2, 3, 13, 14].

Диагноз ХРС должен быть обязательно подтвержден результатами объективных исследований. Эндоскопическими признаками являются наличие слизисто-гнойного отделяемого и/или отека слизистой оболочки в области среднего и/или верхнего носовых ходов. Чувствительность такого метода диагностики равна 46%, а специфичность — 86%, то есть эндоскопия полости носа может надежно подтвердить диагноз, но не позволяет его исключить. Компьютерная томография является «золотым стандартом» диагностики ХРС и достоверно позволяет выявить изменения слизистой оболочки в области остиомеатального комплекса и/или околоносовых пазух [2, 3, 12, 15].

Симптомы хронического воспаления в околоносовых пазухах могут быть постоянными и периодическими, клиника обострения ХРС соответствует острому процессу, но в ряде случаев интоксикация при остром воспалении выражена более значительно. Основными симптомами обострения бактериального ХРС у взрослых являются затруднение носового дыхания, патологическое отделяемое из носа, нарушение обоняния, может иметь место головная и лицевая боль. В детском возрасте воспаление в околоносовых пазухах могут также сопровождаться кашлем, более выраженным в утреннее время, неприятным запахом изо рта (халитоз), гнусавостью и некоторыми проявлениями интоксикации [1–3, 8, 9, 12].

Цели терапии больных ХРС — уменьшить воспалительные изменения слизистой оболочки, улучшить дренаж и санировать параназальные синусы. Принципы лечения пациентов с обострением ХРС не отличаются от таковых при остром процессе. Больным по показаниям может проводиться элиминационная, разгрузочная, мукоактивная, противовоспалительная, гипосенсибилизирующая терапия, системное и местное антимикробное лечение, дренирующие мероприятия — пункция и зондирование синусов. При обострении ХРС продолжительность курса системной антибактериальной терапии должна составлять не менее 14 дней, подбор антимикробного препарата желательно проводить с учетом чувствительности конкретного возбудителя, выделенного из пунктата пораженного синуса. В период ремиссии возможно проведение курсов ирригационной и местной противовоспалительной терапии, а также по показаниям восстановление архитектоники полости носа и санация регионарных очагов инфекции. Использование больным ХРС продолжительных курсов терапии субтерапевтическими дозами макролидов, по мнению ведущих клиницистов нашей страны, не имеет убедительной доказательной базы [1, 7, 8, 12, 14, 16–19].

Хирургическое вмешательство по поводу ХРС проводится в случае неэффективности консервативного лечения обострения, при наличии некупируемых проблем в области естественных соустьев околоносовых пазух, инородных тел в пазухах, угрозе или состоявшихся регионарных и внутричерепных осложнений. В зависимости от клинической ситуации таким пациентам проводятся радикальные операции на пазухах, функциональные эндоскопические вмешательства, баллонная синусопластика. В ряде случаев, несмотря на адекватные курсы консервативного лечения и выполнен-

ное хирургическое вмешательство, у больных сохраняются частые эпизоды обострения патологического процесса в синусах. Повторные хирургические вмешательства в этих случаях, к сожалению, также не решают проблему ХРС, в связи с чем показания к реоперации должны быть строго определены и обоснованы с учетом всех особенностей конкретного клинического случая [1–3, 8, 9, 12].

Частое рецидивирование и хронизация патологического процесса в околоносовых синусах, в том числе и после проведенного хирургического лечения, приводит к нарушениям в системе иммуногенеза пациентов, вследствие чего такой категории больных целесообразно проведение специализированной профилактической иммунокоррекции, то есть применение иммуномодуляторов. Иммуномодуляторы — лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие функции иммунной системы. Данная группа препаратов неоднородна, существуют иммуномодуляторы эндогенного и экзогенного происхождения. К первым относятся иммунорегуляторные пептиды, полученные из иммунных органов (тимуса, костного мозга), цитокины, интерфероны и эффекторные белки иммунной системы. Иммуномодуляторы экзогенного происхождения представлены лекарственными средствами бактериального или грибкового происхождения [20]. Наиболее изучена группа препаратов бактериального происхождения. Назначение данных лекарственных средств не требует предварительного иммунологического обследования и консультации больного иммунологом. Бактериальные иммуномодуляторы существуют в различных формах, в том числе в виде бактериальных лизатов и экстрактов рибосом. Во всех случаях они изготавливаются из микроорганизмов, которые потеряли инвазивность (убиты и частично разрушены), но сохранили иммуногенность, то есть способность запустить естественный для организма каскад иммунных реакций. Бактериальные лизаты используются для увеличения выработки специфических антител и стимуляции неспецифических факторов защиты за счет инициирования специфического иммунного ответа на антигены бактерий, присутствующих в препарате. Прием бактериальных иммуностропных препаратов имеет вакциноподобное действие, сопровождаясь индукцией специфического иммунного ответа местного и системного иммунитета. Механизм заключается в контакте антигенов возбудителей с макрофагами лимфоидной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой респираторного и желудочно-кишечного тракта человека (MALT-система) и последующей их презентацией лимфоцитам, после чего появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела. Коммитированные В-лимфоциты мигрируют в другие лимфоидные структуры MALT-системы и затем дифференцируются в плазмочиты, происходит продукция специфического секреторного IgA и развитие эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей острых респираторных заболеваний, антигены которых входят в состав препарата [21].

В этом аспекте для клиницистов определенным интерес представляет лиофилизированный и стандартизированный бактериальный лизат ОМ-85, образованный из 21 штамма 8 видов и подвидов бактерий (5 родов), выпускающийся под торговыми названиями Бронхо-Мунал®, Бронхо-Ваксом®. ОМ-85 предназначен для приема внутрь, препарат стимулирует естественные механизмы защиты организма от инфекций дыхательных путей, уменьшает частоту и тяжесть течения инфекционных процессов, в результате чего снижается

потребность в медикаментозной терапии, особенно в антибактериальных лекарственных средствах. ОМ-85 выпускается в виде капсул для взрослых и детей, содержит антигены основных возбудителей заболеваний дыхательных путей — *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Системное действие препарата происходит за счет реализации иммунного ответа через лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой кишечника [22, 23].

Человеческий организм имеет несколько линий обороны от патогенов. Первая линия состоит из секрета, позволяющего захватывать инородные агенты и содержащего антимикробные молекулы, и из самих эпителиальных клеток, связанных друг с другом с помощью плотных контактов. Захваченные частицы удаляются механизмом мукоцилиарного клиренса. Вторая линия врожденной защиты — α-фагоцитирующие нейтрофилы и макрофаги, цитотоксические естественные киллеры (NK-клетки) и антиген-представляющие дендритные клетки (ДК). Антиген-представляющие ДК мигрируют через эпителиальный слой и выступают в качестве моста между врожденной и адаптивной системой иммунной защиты. Центром адаптивного иммунного ответа является лимфоидная система с эффекторными клетками — Т- и В-лимфоцитами [27, 28]. ОМ-85 стимулирует большинство видов лейкоцитов, тем самым активируя врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител. Результаты ряда исследований было показано, что в результате действия ОМ-85 в ДК активируются гены, ответственные за продукцию хемокинов, оказывающих влияние на моноциты и NK-клетки и стимулирующих их хемотаксис к области воспаления, а также ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, усиливающих как хемотаксис, так и фагоцитоз. ОМ-85 действует и на неиммунные клетки, которые тоже принимают участие в неспецифической защите. В литературе имеются указания, что под действием ОМ-85 фибробласты легких также повышают продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8, которые рекрутируют лейкоциты (хемотаксис) и стимулируют фагоцитоз (местный иммунитет) [29]. Такое повышение базовой активности клеток врожденного иммунитета приводит к более активному фагоцитозу любых бактерий, проникающих в слизистую оболочку респираторного тракта. В лабораторных условиях изолированные ДК человека, стимулированные в течение 24 часов ОМ-85, существенно увеличивали продукцию α-интерферона. Стимулирующее действие ОМ-85 на адаптивный иммунитет также хорошо известно, оно проявляется увеличением синтеза специфических антител против компонентов лизатов, которые входят в состав препарата и реализуется через активацию ДК и клеток-хелперов CD4+ [22]. Стимуляция ДК и CD4+ приводит к выбросу цитокинов, что в свою очередь активирует синтез антител IgA и G В-лимфоцитами. Динамика секреторного IgA на фоне приема ОМ-85 в бронхоальвеолярном смыве у здоровых некурящих добровольцев показывает достоверное повышение его уровня от исходного. Как известно, IgA фиксируется на слизистой оболочке, поддерживая барьерную функцию последней, взаимодействует со специфическими антигенами бактерий. ОМ-85 вызывает активацию CD16+ клеток, повышение функциональной активности макрофагов, выработку ряда цитокинов и медиаторов — ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8, γ-интерферона [24]. Одновременно происходит увеличение продукции α-интерферона, снижение уровней ИЛ-4 и фактора некроза опухоли. Повышение уровня IgG усиливает меж-

клеточные взаимодействия макрофагов и NK-клеток. Данные процессы можно интерпретировать как переключение иммунного ответа Th2-типа на Th1-тип. Ряд исследований показали, что ОМ-85 также повышает функциональную активность альвеолярных макрофагов против инфекционных и опухолевых антигенов, NK-клеток, уменьшает выработку IgE. Так, у детей с аллергией, при включении в комплексную терапию ОМ-85, снижается частота как заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), так и приступов бронхообструкции [23, 25, 26, 30]. Известно, что применение ОМ-85 в комплексной терапии с антибиотиками улучшает качество лечения. Эффект данного препарата сохраняется в течение 6 месяцев после применения, что важно для определения интервала между курсами. В клиническом наблюдении у детей с подострым риносинуситом назначение данного лекарственного средства в дозе 3,5 мг в течение 10 дней вместе с антибиотиками продемонстрировало высокую эффективность. Преимущества такой схемы терапии проявились в сокращении средней продолжительности заболевания и уменьшении количества обострений. В группе терапии ОМ-85 дети начинали выздоравливать раньше в среднем на 4,4 дня, а в последующие полгода у этих пациентов отмечались меньшая частота и продолжительность ОРИ, реже требовалось назначение антибиотиков [31].

Результатами другого исследования было установлено, что у детей в возрасте от 6 до 36 месяцев после 3-месячного курса лечения ОМ-85 существенно (на 48%) снижалась частота заболеваний ОРИ. В аналогичном исследовании, проведенном среди школьников 6–13 лет, также были получены убедительные доказательства эффективности профилактического применения ОМ-85. В результате профилактического курса данным препаратом заболеваемость ОРИ в основной группе уменьшилась в 3 раза, снизилась необходимость назначения антибиотиков и сократилась продолжительность заболевания в сравнении с группой плацебо. Похожие результаты получены в другом наблюдении, когда в течение года оценивали эффект применения ОМ-85 с целью профилактики ОРИ у детей дошкольного и школьного возраста в общеобразовательных детских учреждениях. Особое внимание авторы уделяли значительному снижению частоты использования антибактериальной терапии у исследуемого контингента [32, 33].

Литературные источники содержат указания, что на фоне приема ОМ-85 в течение 6 месяцев у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями отмечалось увеличение уровня секреторного IgA, снижались количество, тяжесть, продолжительность обострений, сокращалась длительность применения антибиотиков, уменьшалась симптоматика (кашель, мокрота и одышка) в течение года наблюдения ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, получавшей плацебо [32, 33]. При этом на фоне плацебо, в отсутствие банальных инфекций в течение полугода, у детей наблюдалось снижение иммунитета, что показывает необходимость его «тренировки». Кроме того, было продемонстрировано действие ОМ-85 и на противовирусное звено неспецифического иммунитета, а именно повышение продукции главных факторов противовирусной защиты — α - и γ -интерферона [32, 33]. По данным Кокрейновского анализа результатов клинических исследований, использование ОМ-85 существенно (на 36%) снижает количество эпизодов острой респираторной инфекции в год по сравнению с плацебо. Была доказана возможность применять ОМ-85 одновременно с вакцинацией против гриппа, добав-

ление ОМ-85 к противогриппозной вакцине достоверно снижало число эпизодов ОРИ как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей. Результаты ряда исследований также показали, что применение ОМ-85 у детей с ХРС обеспечивает снижение частоты рецидивов и тяжести симптомов заболевания [34, 35]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 20 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких продемонстрировало, что на фоне приема ОМ-85 в бронхоальвеолярном лаваже было обнаружено статистически достоверное увеличение макрофагов и секреторного IgA. В то же время у пациентов, принимавших плацебо, изменений иммунного статуса отмечено не было [36]. Исследование, проводимое среди пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, показало достоверное снижение обострений на фоне использования ОМ-85 по стандартной схеме [37].

Таким образом, доказанная способность бактериального лизата ОМ-85 повышать специфический иммунный ответ и активизировать неспецифическую защиту, а также его высокая безопасность, продемонстрированная в ряде клинических исследований, обуславливают возможность его применения у пациентов с затяжным или рецидивирующим течением инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей. ОМ-85 эффективен в комплексном лечении и профилактике рецидивов заболеваний респираторного тракта инфекционно-воспалительного характера. ОМ-85 включен в Международное руководство по лечению риносинуситов с полипами у взрослых (EPOS 2012) — уровень рекомендаций А [2]. Учитывая вышеперечисленное, ОМ-85 может быть рекомендован к широкому применению в практике оториноларингологов и врачей других специальностей для повышения эффективности лечения, в том числе хирургического, и профилактики рецидивов инфекционно-воспалительных процессов в околоносовых пазухах. ■

Литература

1. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / Под ред. С. В. Рязанцева. СПб: Полифорум Групп. 2014. 40 с.
2. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinol. Suppl.* 2012 Mar. Vol. 23. P. 1–298.
3. Benninger M. S., Ferguson B. J., Hadley J. A. et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003. 129 (3 Suppl): S1–S32.
4. Anand V. K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis // *Ann Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 2004. Vol. 193. P. 3–5.
5. Pankey G. A., Gross C. W., Mendelson M. G. Contemporary Diagnosis and Management of Sinusitis // *Pennsylvania.* 1997. 150 p.
6. Gwaltney J. M. Management of acute sinusitis in adults // *Infection Diseases and Antimicrobial Therapy of the Ears, Nose and Throat* / Ed. by Johnson J. T., Yu V. L. 1 st. 1997. № 4. P. 341–349.
7. Шадыев Т. Х., Изотова Г. Н., Сединкин А. А. Острый синусит // *РМЖ.* 2013. № 11. С. 567–574.
8. Крюков А. И., Студеный М. Е., Артемьев М. Е. с соавт. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия // *Медицинский совет.* 2012. № 11. с. 92–96.
9. Пискунов Г. З., Пискунов С. З., Козлов В. С., Лопатин А. С. Заболевания носа и околоносовых пазух: эндомикрохирургия. М., 2003. 280 с.
10. Захарова Г. П. Характеристика ультраструктурных особенностей слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при хроническом риносинусите // *Новости оториноларингологии и логопатологии.* 2002. № 3. С. 25–29.

11. Lee J. T., Kennedy D. W., Palmer J. N. et al. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study // *Am J Rhinol.* 2006. 20 (3): 278–282.
12. Бабиак В. И., Накатис Я. Л. Клиническая оториноларингология. СПб: Гиппократ, 2005. 800 с.
13. Jankowski R., Bouchoua F., Coffinet L., Vignaud J. M. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps // *Rhinology.* 2002 Dec. 40 (4): 173–178.
14. Полипозный риносинусит. КР 316. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация оториноларингологов, 2016. 12 с. <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii>.
15. Shargorodsky J., Bhattacharyya N. What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis? // *Laryngoscope USA.* 1999.
16. Hamilos D. L. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management // *J Allergy Clin Immunol.* 2011. 128: 693–707.
17. Bachmann G., Hommel G., Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2000. Vol. 257 (10). P. 537–541.
18. Lal D., Hwang P. H. Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2011. 1 (2). P. 136–143.
19. Snidvongs K. et al. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011, 10.
20. Харламова Ф. С., Шамшева О. В. с соавт. Иммуномодуляторы микробного происхождения в лечении и профилактике респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей // *Лечащий Врач.* 2016. № 12, с. 48–50.
21. Бережной В. В. Иммунокоррекция в педиатрии // *Здоровье Украины.* 2004. № 108.
22. Зайков С. В. Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания // *Український пульмонологічний журнал.* 2009. № 3. С. 64–68.
23. Шмидт Р. Ф., Теев Г. Физиология человека. 2005. Том 2. С. 440–442.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Бронхо-Мунал® или Бронхо-Мунал® П. Регистрационные номера П N011632/01, П N011633/01.
25. Chonmaitree T. et al. // *Pediatrics.* 2016. V. 137, issue 4: 1–9.
26. Паскали С. Передовые рубежи медицины. 2014. № 1; 41: 1–9.
27. Jara-Pérez J. V. // *Clin Ther.* 2000. Jun; 22 (6): 748–759.
28. Ярилин А. А. Иммунология. 2010. 740 с.
29. Ciceran A. // *EMJ Respir.* 2016; 4 (Suppl 1): 27–33.
30. Hong L. et al. // *JICR.* 2014. Vol. 34: 526–536.
31. Gómez Barreto D. // *Allergol Immunopathol (Madr).* 1998. Jan-Feb; 26 (1): 17–22.
32. Collet J. P., Ducruet T., Kramer M. S., Haggerty J., Floret D., Chomel J. J., Durr F. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers // *The Epicreche Research Group. Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12 (8): 648–652.
33. Gutiérrez-Tarango M. D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // *Chest.* 2001. 119 (6): 1742–1748.
34. Del Rio Navarro B. E. et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // *The Cochrane Library.* 2011; 6.
35. Маркова Т. П., Чувилов Д. Г., Гаращенко Т. И. Механизм действия и эффективность Бронхо-Мунала в группе длительно и часто болеющих детей // *Иммунология.* 1999. № 6. С. 49–52.
36. Lusuardi M. et al. Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis // *Eur. Respir. Rev.* 1996. Vol. 6. P. 182–185.
37. Orzel B. et al. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. P. 446–452.

«ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» – МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ОДОБРЕНО
ВАК

Номера за 2016 год
доступны для скачивания
бесплатно



Наша группа
В контакте



Присоединяйся!
facebook



App Store



Google play



Таблица

Выбор антибактериальной терапии у детей с внебольничной пневмонией*

Возбудитель и его значение при ВП у детей	Терапия выбора	Ситуации, требующие назначения альтернативной терапии	Альтернативная терапия
<i>S. pneumoniae</i> — основной возбудитель ВП у детей от 3 мес до 5 лет, частый возбудитель ВП у детей старше 5 лет, нечастый возбудитель ВП у детей до 3 мес	Амоксициллин в стандартной дозе — 45–50 мг/кг в сутки перорально Ампициллин парентерально	Риск резистентности к <i>S. pneumoniae</i> к пенициллинам или выделение резистентных к бензилпенициллину пневмококков (PRSP)	Амоксициллин в высокой дозе — 80–90 мг/кг в сутки перорально
		Микст-инфекция или подозрение на нее у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес	Ингибиторозащищенные аминопенициллины (ИЗАП) в стандартной дозе — 45–50 мг/кг в сутки (по амоксициллину), ЦС-2 перорально
		Риск резистентности к <i>S. pneumoniae</i> к пенициллинам или выделение PRSP + микст-инфекция или подозрение на нее у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес	ИЗАП в высокой дозе — 80–90 мг/кг в сутки (по амоксициллину) перорально
		Аллергия на β-лактамы	Макролиды ¹ , линкозамиды парентерально и перорально ²
		Тяжелая форма, развитие осложнений	ЦС-2, ЦС-3 (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны парентерально ³
<i>H. influenzae</i> — редкий возбудитель ВП у детей, основное значение у детей от 3 мес до 5 лет	Амоксициллин в стандартной дозе — 45–50 мг/кг в сутки перорально Ампициллин парентерально	Риск продукции β-лактамаз <i>H. influenzae</i> , выделение штаммов, продуцирующих β-лактамазы или эмпирическая АБТ у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес	ИЗАП в стандартной дозе — 45–50 мг/кг в сутки (по амоксициллину) перорально, ЦС-2 или ЦС-3 парентерально или перорально ⁴
		Аллергия на β-лактамы антибиотики	Макролиды (азитромицин, кларитромицин) перорально, фторхинолоны парентерально ^{2, 3}
		Тяжелое течение, развитие осложнений	ИЗАП, ЦС-3, ЦС-4 или карбапенемы парентерально
<i>S. aureus</i> — редкий возбудитель ВП у детей, основное значение до 3 мес	Оксациллин парентерально Цефазолин парентерально	Аллергия на β-лактамы антибиотики	Линкозамиды парентерально или перорально
		Риск резистентности к <i>S. aureus</i> к метициллину или выявление MRSA	Ванкомицин парентерально, линезолид парентерально или перорально ⁵
<i>S. agalactiae</i> — частый возбудитель ВП у детей до 3 мес. <i>S. pyogenes</i> — редкий возбудитель ВП у детей	Ампициллин парентерально Бензилпенициллин парентерально Амоксициллин перорально	Микст-инфекция или подозрение на нее у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес	ИЗАП, ЦС-2 перорально
		Аллергия на β-лактамы антибиотики	Макролиды перорально ¹ , линкозамиды парентерально или перорально
		Тяжелое течение, развитие осложнений	ИЗАП, ЦС-2, ЦС-3 (цефотаксим, цефтриаксон), ванкомицин парентерально
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> и др.) — редкие возбудители ВП у детей, основное значение до 3 мес	ИЗАП ± аминогликозид парентерально		ЦС-2, ЦС-3 или ЦС-4 ± аминогликозид Парентерально
		Выявление штамма, продуцирующего β-лактамазы расширенного спектра	Карбапенем ± аминогликозид парентерально
<i>M. pneumoniae</i> и <i>C. pneumoniae</i> — частые возбудители ВП у детей старше 5 лет, редкие возбудители ВП у детей с 3 мес до 5 лет. <i>C. trachomatis</i> — нечастый возбудитель ВП у детей до 3 мес. <i>L. pneumophila</i> — редкий возбудитель ВП у детей	Макролиды ¹ перорально	Тяжелая форма	Макролиды или респираторные фторхинолоны парентерально ³
			Доксициклин перорально ⁶

Примечание. ¹ Могут применяться 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные макролиды (джозамицин, мидекамицин, спирамицин). 16-членные макролиды могут сохранять активность в отношении штаммов стрептококков (в том числе *S. pneumoniae*), резистентных к 14- и 15-членным макролидам. ² При аллергии только на пенициллины возможно применение цефалоспоринов III–IV поколения (с осторожностью!). ³ Фторхинолоны противопоказаны к применению у детей до 18 лет в РФ, но разрешены в ряде других стран. Применение фторхинолонов у детей с ВП возможно только при жизнеугрожающих ситуациях по решению консилиума врачей. ⁴ Пероральные цефалоспорины III поколения возможно использовать только в случае верификации *H. influenzae*. ⁵ Использование линезолида предпочтительнее ввиду его лучшей легочной фармакокинетики. ⁶ Применение доксициклина допускается только у детей старше 8 лет.

В. В. Проворова, Е. И. Краснова, Л. М. Панасенко, В. Г. Кузнецова, Н. Г. Патурина. Применение амоксициллина при внебольничной пневмонии у детей // Лечащий Врач. 2017. № 9.

Постинсультное когнитивное расстройство: современный взгляд на проблему

О. В. Колоколов¹, доктор медицинских наук

Е. В. Лукина, кандидат медицинских наук

О. А. Чернышева

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

Резюме. Рассмотрены современные подходы к терапии постинсультного когнитивного расстройства (ПИКР). Выделены основные направления лечения, включающие медикаментозную и немедикаментозную реабилитацию пациентов, меры профилактики ухудшений, симптоматическую терапию коморбидных состояний.

Ключевые слова: когнитивное расстройство, инсульт, деменция, диагностика, лечение.

Abstract. The modern approaches to treatment of post-stroke cognitive disorders (PSCD) were considered. The main directions of treatment were allocated, including drug and non-drug rehabilitation of the patients, preventive measures for exacerbations, symptomatic therapy of comorbid conditions.

Keywords: cognitive disorders, stroke, dementia, diagnostics, treatment.

Согласно информационному бюллетеню ВОЗ от сентября 2017 г., более 47 млн людей страдают деменцией, а число новых случаев составляет почти 10 млн в год. Термин «деменция» используют для обозначения синдрома, при котором происходит деградация когнитивных функций, сопровождающаяся нарушением эмоций, поведения и мотивации пациентов. Деменция наиболее распространена среди пожилых людей, но ее нельзя считать проявлением физиологического старения. Прогнозируют, что деменция будет приобретать все большее социально-экономическое и медицинское значение, особенно в стареющих популяциях, поскольку, являясь одной из основных причин инвалидности пожилых людей, она приводит к снижению качества жизни не только самих пациентов, но и их окружения, в особенности лиц, обеспечивающих уход [1]. Применяемые в настоящее время лекарственные препараты недостаточно эффективны в отношении тяжелых полифункциональных когнитивных расстройств (КР). По этой причине особую актуальность приобретает разработка алгоритмов диагностики

и лечения КР на начальных стадиях заболевания, когда когнитивное снижение еще не достигло степени деменции.

В норме когнитивные функции (КФ) обеспечивают процесс рационального познания и целенаправленного взаимодействия с окружающим миром [2]. Основными считают память (запоминание и хранение информации), гнозис (восприятие информации), экспрессивные (речь и праксис) и исполнительные (обработка и анализ информации) функции. О нарушении КФ принято говорить в случае ухудшения познавательных способностей по сравнению с индивидуальной нормой или исходным уровнем.

По степени тяжести КР различают деменцию (F00-F03) и «mild cognitive impairment (MCI)» — «умеренное когнитивное расстройство (УКР)» (F06.7). Критерии диагностики УКР включают: 1) жалобы на когнитивное снижение со стороны самого пациента и (или) его окружения; 2) снижение КФ в течение 1 года; 3) отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность; 4) умеренный когнитивный дефицит по данным нейропсихологического тестирования; 5) сохранный общий уровень интеллекта и отсутствие клинических признаков деменции. Согласно данным разных авторов,

частота УКР среди лиц старше 65 лет достигает 11–20% [3–5].

В практике врачей различных специальностей нередко встречаются пациенты, у которых КР обнаруживают после перенесенного инсульта. Однако такая коморбидность не обязательно должна быть причинной или осложненной, нередко она может оказаться случайной или неуточненной. Например, у больного, страдающего артериальной гипертензией (АГ) и перенесшего инсульт, КР могут быть обусловлены, как минимум, пятью причинами: 1) перенесенным инсультом, возникшим вследствие АГ (осложненная коморбидность); 2) перенесенным инсультом, не связанным с АГ (неуточненная коморбидность); 3) хроническим цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ), ассоциированным с АГ (причинная коморбидность); 4) хроническим ЦВЗ, не связанным с АГ (неуточненная коморбидность); 5) дегенеративным заболеванием нервной системы, таким как болезнь Альцгеймера (БА) (случайная коморбидность).

Улучшение исходов инсультов остается актуальной задачей здравоохранения. Современные достижения медицины позволили добиться снижения заболеваемости, смертности и инвалидности от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) во мно-

гих регионах, однако в целом эта проблема еще далека от решения. В России ежегодно продолжают регистрировать более 400 тысяч инсультов (заболеваемость — 2,5–3 случая на 1000 населения в год). Уровень смертности от ОНМК в РФ по-прежнему превышает показатели стран Западной Европы, а уровень инвалидности среди лиц, перенесших инсульт, достигает 85%. Несмотря на определенные успехи в лечении инсульта, связанные с развитием тромболитической терапии, ангиохирургических методов и комплексной реабилитации, результаты восстановления нарушенных функций, в том числе когнитивных, у значительного числа больных, перенесших ОНМК, нельзя признать удовлетворительными.

В современной медицинской литературе широко употребляют термины «постинсультная деменция» и «сосудистая деменция (СД)», «постинсультное когнитивное расстройство (ПИКР)» и «сосудистое когнитивное расстройство (СКР)», однако консенсус в отношении их трактовки в настоящее время отсутствует.

По мнению одних авторов, ПИКР — особая группа КР, к которой следует относить такие клинические случаи, когда нарушения КФ хронологически связаны с клинически явным эпизодом ОНМК. Среди них — КР, произошедшие вследствие: 1) единственного инсульта, случившегося в «стратегически значимой зоне»; 2) мультиинфарктного поражения головного мозга; 3) геморрагического инсульта; 4) нейродегенеративного заболевания, дебютировавшего после перенесенного инсульта [6, 7].

В МКБ-10 термины СКР и ПИКР не используют, а «сосудистую деменцию» (F03) описывают как «результат инфаркта головного мозга вследствие ...ЦВЗ» и относят к ней СД с острым началом, мультиинфарктную, подкорковую, а также смешанную, другую и неуточненную СД.

Очевидно, что для определения точного диагноза и назначения адекватного лечения не столь важно установить хронологическую связь между КР и инсультом, гораздо важнее понять, как они связаны патогенетически. В действительности далеко не в каждом случае причиной КР, дебютировавшего после ОНМК, является именно инсульт. С другой стороны, не каждый инсульт, который явился

причиной КР, можно своевременно диагностировать клинически. Таким образом, в процессе диагностики причин КР, обнаруженного после перенесенного инсульта, существует высокий риск допустить известную логистическую ошибку — «post hoc, ergo propter hoc», что может привести к серьезным последствиям.

Другие авторы рассматривают ПИКР в рамках СКР, подчеркивая, что последние представляют собой гетерогенную группу нейрокогнитивных нарушений, отличительной особенностью которых является патогенетическая связь между снижением познавательных способностей и ЦВЗ. Под патогенетической связью подразумевают то, что ЦВЗ непосредственно вызывают или способствуют нарушению КФ. Ряд авторов определяют СКР как клинко-радиологически-патологический синдром, обращая внимание на то, что СКР является не нозологической формой, а собирательным термином, служащим для обозначения любого нарушения КФ, которое возникает в результате ЦВЗ [8].

Большинство авторов относят к СКР не только СД (например, постинсультную и мультиинфарктную деменцию), но и УКР сосудистого происхождения. Другие специалисты в области когнитивных нарушений трактуют термин СКР еще более широко и включают в эту группу не только сосудистую деменцию и сосудистые УКР, но и БА с «сосудистым компонентом» (смешанную деменцию).

Такая терминологическая путаница не позволяет сравнить клинические особенности и эпидемиологию СКР в разных регионах. Тем не менее, СД, по общему мнению, считают второй по распространенности формой деменции после БА [9]. Статистические сведения о СКР варьируют не только в зависимости от применяемых диагностических критериев, но и от особенностей изучаемых популяций. В результате исследований, проведенных в Европе в 1990-х годах, оказалась, что распространенность СКР достигла 1,6% (при БА — 4,4%). Доля СД среди всех форм деменции составила 15,8%. Среди лиц в возрастной группе старше 90 лет СД выявлялась значительно чаще, нежели у лиц более молодого возраста (65–69 лет), — 5,2 и 0,3% соответственно [10].

По оценкам К. Rockwood и соавт., СКР наблюдается примерно у 5% людей старше 65 лет, в том числе: у 2,4% обследованных — СКР без развития деменции, у 0,9% — смешанная (сосудистая и нейродегенеративная) деменция, у 1,5% — СД [11].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что распространенность деменции значительно (в 3,5–5,6 раза) выше среди больных, перенесших инсульт, нежели в популяции в среднем. По данным разных авторов, через 3 месяца после инсульта она развивается у 6–32% пациентов [11–17]. По данным М. Barbay и соавт., СКР развивается более чем у половины больных, перенесших инсульт, причем в двух третях случаев — это УКР, в одной трети случаев — деменция [18].

Постинсультная деменция является актуальной проблемой здравоохранения прежде всего потому, что когнитивное снижение вследствие перенесенного инсульта ассоциировано с зависимостью от посторонней помощи, институционализацией и высокой смертностью [19]. Тем не менее, многие аспекты постинсультной деменции еще не изучены, в частности — дискутируется вопрос в отношении взаимосвязи постинсультных и существовавших до развития инсульта КР [13]. Пациенты, перенесшие ОНМК, всегда коморбидны. При тщательном обследовании у большинства из них еще задолго до развития инсульта возможно диагностировать хронические ЦВЗ, обусловленные патологией брахиоцефальных артерий и (или) мелких церебральных артерий (МЦА); а у пациентов более старшего возраста возможно выявить признаки БА [20]. Разными авторами установлено, что примерно у 10% пациентов, перенесших инсульт, деменция развивалась задолго до развития инсульта [12, 13, 16], что могло быть связано с перенесенными ранее асимптомными инфарктами головного мозга, поражением МЦА, развитием БА или их комбинацией [21].

В некоторых случаях причинно-следственная связь между инсультом и деменцией представляется очевидной: 1) у молодых пациентов, поскольку развитие у них БА менее вероятно; 2) когда достоверно известно, что КФ были сохранены до развития инсульта, а КР развилось сразу после ОНМК и не прогрессирует с течением вре-

мени; 3) когда очаг поражения расположен в «стратегически» важной зоне головного мозга; 4) когда подтвержден диагноз васкулопатии, которая может быть непосредственной причиной деменции [22].

По мнению S.E. Vermeer и соавт., наличие КР, сочетающегося с поведенческими нарушениями, у больных ЦВЗ не позволяет исключить СКР даже при отсутствии клинически явных симптомов инсульта. В то же время авторы указывают, что даже при тщательном изучении анамнеза только в 1 из 7 случаев инфаркт головного мозга, случайно обнаруженный при магнитно-резонансной томографии (МРТ), можно ретроспективно связать с клиническим эпизодом, похожим на инсульт [23]. Вместе с тем так называемые «тихие» («немые») инфаркты представляются основным фактором риска развития СКР. Установлено, например, что таламические «немые» инфаркты преимущественно ассоциированы с нарушением памяти [24].

По мнению многих авторов, проведенные эпидемиологические исследования, возможно, недооценивают вклад ЦВЗ в развитие деменции из-за неоднозначности дефиниции сосудистой и смешанной деменции при наличии БА. В случаях, когда не проводится детальный неврологический осмотр и нейровизуализация, высока вероятность «пропустить» СКР, которое развилось вследствие ЦВЗ, но не обусловлено клинически явным инсультом. Сравнение клинических данных и результатов исследований по данным аутопсии, которые считают золотым стандартом для установления патоморфологических признаков деменции, показывает, что небольшие клинически нераспознанные церебральные инфаркты широко распространены и имеют тесную связь с деменцией [25–28]. Та или иная степень поражения церебральных сосудов, преимущественно мелких, наблюдается в 80% случаев деменции [29]. Микроинфаркты, которые представляют собой субмиллиметровые дефекты, видимые при световой микроскопии, в основном не обнаруживаются при рутинной МРТ [30, 31]. Использование сверхвысокого магнитного поля (7,0 Т) позволяет визуализировать микроинфаркты, но лишь незначительное количество (около четверти) из них можно увидеть при МРТ с магнитным полем

3,0 Т, и не исключено, что ни один из них не будет виден при МРТ с магнитным полем 1,5 Т [32].

В отношении пациентов с УКР установлено, что у 16% из них церебральные инфаркты были единственной патологией, в то время как у 17% ОНМК сочетались с БА. При этом инфаркты явились единственной причиной 13% амнестических УКР и 19% неамнестических УКР [33]. Исследование Н. Feldman и соавт. показало, что у 18% пациентов с УКР когнитивное снижение вызвано сосудистой причиной [34]. В исследовании J.E. Graham и соавт. 15% больных с УКР были классифицированы как больные с ЦВЗ [35]. В исследовании O.L. Lopez и соавт. обнаружена ассоциация УКР с «тихими» церебральными инфарктами [36], а исследование J.A. Schneider и соавт. на основе данных аутопсии показало, что церебральные инфаркты выявляют у 35% больных с УКР [33]. В целом частота ЦВЗ, как причина УКР, аналогична таковой при деменции — является второй по распространенности причиной развития УКР, но часто сочетается с БА.

С точки зрения E. Smith, существуют две основные клинические формы СКР: 1) СКР, вызванные клинически проявившимся (симптомным) инсультом; 2) СКР, вызванные скрытым (асимптомным) сосудистым повреждением головного мозга, которое можно обнаружить только при нейровизуализации или при аутопсии [37]. Поскольку СКР часто сочетается с другой патологией головного мозга (чаще всего — с БА), фактически наиболее распространенной среди лиц пожилого возраста является смешанная деменция, вызванная сочетанными причинами — сосудистыми заболеваниями и БА [38]. Нередко ключевую роль в диагностике СКР играет нейровизуализация, подтверждая клинический диагноз инсульта или выявляя скрытые формы повреждения головного мозга (такие как «тихий» («немой») церебральный инфаркт, микрокровоизлияния или лейкоареоз), каждая из которых может служить причиной когнитивных нарушений [39].

Клинические (неврологические) и нейропсихологические проявления СКР отличаются от КР, вызванных иными причинами [40]. Однако, в связи со значительным разнообразием проявлений ЦВЗ, клинически

отличить деменцию, связанную с ЦВЗ и с другой патологией головного мозга, не всегда представляется возможным. В большинстве случаев окончательно подтвердить клинические признаки сосудистого поражения головного мозга удается именно при помощи нейровизуализации.

Длительное время специалисты применяли критерии диагностики СКР, разработанные и опубликованные в 1993 г. группой ученых Национального института по изучению неврологических расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) при поддержке Международной ассоциации исследований и образования в области нейробиологии (Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences, AIREN).

Современные критерии классификации СКР были предложены Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association, АНА) в 2011 г. [41], Международным обществом по изучению сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders, Vas-Cog) в 2014 г. [40], а также в рамках пятого пересмотра Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) 2013 г. [42].

Общим для этих классификаций является то, что диагностика СКР базируется на сведениях о наличии ЦВЗ и их патогенетической связи с развитием когнитивных нарушений по данным анамнеза, врачебного осмотра, оценки КФ и диагностических тестов, включая нейровизуализацию (табл. 1) [40–42]. СКР классифицируют как «вероятное» или «возможное», в зависимости от полноты диагностических сведений и наличия/отсутствия доказательств иных (не связанных с ЦВЗ) причин деменции, таких как БА. На практике «чистые» СКР могут быть диагностированы только в незначительном числе случаев, поскольку при детальном обследовании обычно обнаруживается сопутствующая патология, такая как БА, или, по крайней мере, она не может быть исключена с уверенностью.

В отличие от предыдущих, современное определение СД не требует доказательств нарушения памяти или нали-

Таблица 1

Диагностические критерии сосудистого когнитивного расстройства [58]

	По данным AHA/ASA	По данным Vas-Cog society	По данным DSM-5
Классификация форм КР	Сосудистое УКР или сосудистая деменция	Сосудистое умеренное КР или тяжелое КР (деменция)	Умеренное сосудистое НКР или тяжелое сосудистое НКР
Клинические доказательства сосудистой причины КР	Явная хронологическая связь между сосудистым событием и дебютом когнитивного дефицита или явная взаимосвязь между тяжестью, характером КР и наличием диффузной подкорковой патологии, характерной для ЦВЗ	Развитие когнитивного дефицита сразу после инсульта, или наличие явных клинических признаков перенесенного ранее инсульта, или КР преимущественно проявляется снижением скорости обработки информации и нарушением внимания, или имеется «лобные» нарушения одной или нескольких исполнительных функций: нарушения походки, мочеиспускания, изменение личности, настроения	Дебют когнитивного дефицита связан с одним или несколькими цереброваскулярными событиями, или когнитивный дефицит преимущественно проявляется в виде нарушения скорости обработки информации и «лобных» нарушений исполнительных функций, должно быть доказано ЦВЗ по данным анамнеза, объективного осмотра и (или) нейровизуализации
Требуются данные нейровизуализации, подтверждающие ЦВЗ	Да	Да	Не обязательны
Критерии, исключающие СКР	Указание в анамнезе на постепенно прогрессирующий когнитивный дефицит до или после развития инсульта, что позволяет предположить наличие КР, не связанного с ЦВЗ (например, БА)	Признаки других (не связанных с ЦВЗ) когнитивных, соматических, психических или неврологических расстройств, достаточные для объяснения когнитивных нарушений иными причинами (включая БА)	Наличие КР можно более достоверно объяснить другими причинами — заболеванием головного мозга или соматическим заболеванием
Критерии диагностики «возможного» СКР	Имеются критерии СКР, за исключением явной связи между ЦВЗ и КР, или недостаточна информация (например, нет нейровизуализации), или афазия не позволяет провести точную оценку КФ, или есть признаки сопутствующего нейродегенеративного заболевания (например, БА)	Имеются критерии СКР, за исключением нейровизуализации (недоступна)	Имеются критерии СКР, но нейровизуализация недоступна и не установлена явная хронологическая связь между нейрокогнитивным синдромом и одним или несколькими цереброваскулярными событиями
Формулировка диагноза СКР, если его причинами могут быть не только ЦВЗ (смешанное КР)	Диагноз «возможное» сосудистое УКР или «возможная» сосудистая деменция должен быть сформулирован, если есть доказательства наличия других (нейродегенеративных) заболеваний	Сопутствующая БА может быть диагностирована, когда дополнительно к СКР у больного выявлены признаки, соответствующие критериям диагноза «вероятная» или «возможная» БА	Не указаны

Примечание. БА — болезнь Альцгеймера; КР — когнитивное расстройство; СКР — сосудистое когнитивное расстройство; УКР — умеренное когнитивное расстройство; КФ — когнитивные функции; ЦВЗ — цереброваскулярное заболевание.

ция расстройств более чем в одной когнитивной сфере [40–42]. Это позволяет диагностировать СД в ситуации, когда у пациента с СКР имеются серьезные нарушения исполнительных функций, но сохранена память и другие КФ.

Особенностью, которую необходимо учитывать при диагностике УКР и деменции у больных, перенесших инсульт, является то, что у этих пациентов наблюдается очаговая неврологическая симптоматика — нередко нарушены моторные, сенсорные, речевые и другие функции, независимо от степени КР.

Большинство исследователей по-прежнему предлагают различать СКР, возникшие при отсутствии

указания на перенесенный инсульт, и постинсультные СКР [40–42]. Однако, по мнению многих авторов, в настоящее время становится очевидным, что эти различия носят условный характер. Современные методы нейровизуализации позволяют обнаружить у больных СКР морфологические изменения, характерные для ЦВЗ, в отсутствие клинических признаков инсульта и иных клинических проявлений какой-либо патологии за исключением когнитивного дефицита [43, 44].

Vas-Cog учитывают критерии диагностики СКР в зависимости от причин ЦВЗ [40], что важно для разработки адекватного плана лечения для предот-

вращения более тяжелых повреждений головного мозга.

Факторы риска развития сосудистой деменции включают возраст, АГ, сахарный диабет и курение [45]. Очевидно, что любые факторы риска развития ОНМК можно считать факторами риска развития СД, поскольку инсульт нередко является основным (но не единственным) патогенетическим звеном, связывающим сердечно-сосудистую патологию и СКР.

Ключевыми предикторами более тяжелых КР, развивающихся вскоре после случившего инсульта, считают пожилой возраст и низкий уровень образования [16, 46], в отношении статистической значимости других фак-

Таблица 2

Патогистологические причины сосудистых когнитивных расстройств [58]		
Тип повреждения	Механизм	Причина
Инфаркт	- Кардиоэмболия - Болезнь крупных церебральных артерий - Болезнь мелких церебральных артерий (лакунарные инфаркты) - Другой уточненный - Неуточненный (криптогенный)	- Фибрилляция предсердий - Кардиомиопатия с низкой фракцией выброса - Другие - Атеросклероз - Липогиалиноз - CADASIL - CARASIL - Венозный тромбоз - Диссекция артерий - Другие
Кровоизлияние	- Первичное внутримозговое кровоизлияние - Вторичное внутримозговое кровоизлияние - Субарахноидальное кровоизлияние	- Атеросклероз - Церебральная амилоидная ангиопатия - Сосудистая мальформация - Венозный тромбоз - Другие - Разрыв аневризмы - Сосудистая мальформация - Другие
Лейкоареоз	- Ишемическая демиелинизация - Другой	- Атеросклероз - Артериальная гипертензия - Другие факторы риска ЦВЗ - Церебральная амилоидная ангиопатия - Генетически детерминированные заболевания (CADASIL и другие) - Венозный коллагеноз - Неуточненные

Примечание. ЦВЗ — цереброваскулярное заболевание.

торов риска (сахарный диабет, фибрилляция предсердий, предшествующая патология, особенности инсульта и характеристики инфаркта) единого мнения нет [16, 17, 47].

Причины СКР могут быть классифицированы в соответствии с основными фоновыми заболеваниями: кардиологическими, связанными с поражением крупных церебральных сосудов или заболеванием мелких церебральных сосудов (табл. 2) [40]. По мнению S. Makin и соавт., заболевания МЦА, о которых свидетельствуют такие проявления сосудистого повреждения головного мозга, как небольшие инфаркты, микрокровоизлияния и лейкоареоз, по-видимому, являются наиболее распространенной причиной СКР, во всяком случае в соответствии с результатами аутопсий [14]. Заболевания МЦА можно подразделить на два основных класса: 1) артериосклероз вследствие АГ, старения и других факторов риска повреждения сосудов; 2) церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА), вызванная накоплением амилоида в небольших арте-

риях мягкой оболочки и коры полушарий головного мозга [47].

Клиническая картина синдрома СКР по определению должна включать когнитивные нарушения, выраженные в той или иной степени. Нейропсихологический профиль СКР зависит от локализации и тяжести поражения сосудов, что имеет индивидуальные особенности и зависит от типа ЦВЗ. Поскольку ЦВЗ часто затрагивают лобные доли, белое вещество, подкорковые структуры, у пациентов с СКР, как правило, выявляют заметные нарушения исполнительных функций [48]. Однако ЦВЗ могут повлиять на любую КФ и иногда имитировать когнитивные профили нейродегенеративных заболеваний, таких как БА.

Симптомы КР, которые описывают пациенты и члены их семей, могут включать в себя забывчивость, замешательство и нарушение способности выполнять мыслительные операции, включая финансовые подсчеты и профессиональные навыки. Когнитивные трудности во многих областях люди описывают как «забывчивость», даже

если они не связаны с нарушением памяти. Пациенты с явными признаками исполнительной дисфункции могут жаловаться на «забывчивость» при выполнении инструкций, несмотря на сохранную память по результатам тестирования. Характерны изменения настроения и поведения. Возможны депрессия [49], апатия [50] и психотические нарушения [51].

Клиническое обследование пациента с подозрением на СКР должно быть направлено на выявление неврологической дисфункции, обусловленной поражением сосудистого бассейна, в котором произошел инсульт. Важно выявить незначительные признаки моторной и сенсорной дисфункции, связанной с болезнью МЦА. Признаки, описанные у пациентов с подкорковым ишемическим повреждением головного мозга, включают повышенный тонус, гиперрефлексию, симптом Бабинского и признаки поражения лобной доли. Синдром Паркинсона может проявляться повышенным тонусом мышц ног, укорочением длины шага и замедлением темпа

ходьбы, в то же время руки могут оставаться интактными [52].

Для объективной регистрации КР могут быть использованы различные инструменты когнитивного скрининга, наиболее часто — MMSE [53] и MoCA [54]. Считается, что MoCA более чувствительна, чем MMSE, для выявления СКР, но имеет более низкую специфичность [55].

Если после скрининга остаются сомнения в наличии КР или не представляется возможным определить степень и характер КР, необходимо провести более глубокое нейропсихологическое тестирование [56].

Хотя исполнительную дисфункцию считают характерной чертой СКР, она не строго обязательна в каждом случае СКР. С другой стороны, исполнительная дисфункция вовсе не является специфической для СКР и встречается при многих нейродегенеративных заболеваниях. Исследования de J.C. Groot и соавт. показывают, что поражение МЦА приводит к ухудшению результатов тестов, связанных с запоминанием списка слов, а также к ухудшению скорости обработки информации [57]. Может оказаться полезной оценка степени исполнительной дисфункции и того, является ли она соразмерной степени ухудшения в других когнитивных сферах, таких как память [48]. Выраженная исполнительная дисфункция и замедление скорости обработки информации, пропорциональные вероятности СКР. Однако необходимо получить дополнительную информацию (по данным анамнеза, объективного обследования, оценки неврологического статуса и нейровизуализации), чтобы подтвердить наличие ЦВЗ [58].

Коморбидная БА изменяет когнитивный профиль СКР. По данным B.S. Ye и соавт., при обследовании пациентов с подкорковым СКР у тех (31%), у кого при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) был обнаружен β -амилоид, наблюдалось более грубое снижение памяти, нежели у пациентов с отрицательными результатами ПЭТ-сканирования в отношении β -амилоида [59, 60].

В ряде случаев при постинсультных СКР существует четкая и временная, и патогенетическая взаимосвязь между развитием инсульта и когнитивных нарушений. Но не все КР, обнаруженные после недавно перенесенного инсульта,

обязательно связаны с ОНМК. Крайне важно получить информацию о том, наблюдался ли прогрессирующий когнитивный спад еще до инсульта, чтобы исключить сопутствующие СКР вследствие заболевания МЦА или сопутствующее нейродегенеративное заболевание, такое как БА [41]. Существенную помощь в таких ситуациях могут оказать результаты тестирования с использованием «Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE)» — информационного вопросника «Когнитивное снижение у пожилых» [61].

Известно, что снижению распространенности ОНМК служит его первичная профилактика, основанная на устранении факторов риска, таких как АГ, стеноз каротидных артерий, фибрилляция предсердий, сахарный диабет и других. В случае развития инсульта его исход в значительной мере зависит от своевременности и адекватности лечения. Наилучшие результаты достигаются при госпитализации больного в ближайшие 3 часа от момента развития заболевания и проведении реабилитационных мероприятий уже в остром периоде инсульта. Ранняя профилактика повторного ОНМК и его адекватное лечение могут предотвратить развитие сосудистой деменции, что, в свою очередь, способствует повышению эффективности реабилитационных мероприятий.

Осложнения, ухудшающие исход инсульта, могут наблюдаться как в остром, так и в восстановительном периодах и могут быть связаны не только с несвоевременностью и неадекватностью лечебных и реабилитационных мероприятий, но и с особенностями нейропластичности — функциональная реорганизация может способствовать не только восстановлению нарушенных функций, но и развитию патологических состояний. Основными последствиями инсульта, требующими реабилитационных мероприятий, являются дефекты (парезы, афазия, атаксия и др.); нарушения способностей (ходьбы, коммуникации, самообслуживания и др.) и нарушения социального функционирования (трудоспособности, бытовых навыков, социальной активности и др.). Основными задачами реабилитации являются: восстановление нарушенных функций; социальная и психологическая реадaptация; профилактика осложнений постинсультного периода

и профилактика повторных инсультов. Важно отметить, что сохранность КФ может иметь ключевое значение для успешной реабилитации. Развитие ПИКР существенно снижает уровень мотивации и приверженности больных, перенесших инсульт, к реабилитационным мероприятиям.

Клиническое течение СКР, включая ПИКР, может быть перемежающимся, и вполне вероятно, что прогрессирование КР может быть остановлено при помощи средств, направленных на вторичную профилактику ОНМК. Однако результаты проведенных исследований противоречивы. Фактические данные позволяют предположить, что контроль и коррекция факторов риска развития ОНМК могут предотвратить прогрессирование сосудистых УКР до степени деменции. Но многие пациенты все же испытывают дальнейшее снижение познавательных способностей. Большинство авторов полагают, что сосудистые УКР не являются доброкачественными, а скорость прогрессирования от УКР до деменции при ЦВЗ сходна с таковой при БА. Когнитивный дефицит при СКР, как правило, заметно нарастает после инсульта [62], а у пациентов с рецидивирующими инсультами риск развития деменции особенно высок [63]. Так, C.S. Ivan и соавт. сообщали о том, что риск развития деменции среди больных, перенесших инсульт, увеличивается в 2 раза, но уменьшается со временем и менее значим для лиц старше 85 лет [64]. Примерно у 10% пациентов деменция развивается вскоре после единственного инсульта, а более чем у трети — после повторных ОНМК [16]. Усугубление СКР может быть вызвано прогрессированием хронического ЦВЗ или сопутствующей патологией (например, БА).

С учетом того, что ЦВЗ у лиц пожилого возраста часто сочетаются с другими (нейродегенеративными) заболеваниями, а критерии диагностики разных форм деменции определены недостаточно четко, для планирования объема медицинской помощи, определения направлений профилактики, диагностики и лечения СКР в тех или иных популяциях требуется оценочный подход с использованием статистического моделирования и оценки рисков развития ЦВЗ и СКР среди больших групп населения. Если учесть, что, в соответствии с данными

аутопсий, ЦВЗ выявляют у 33% больных деменцией [28, 65], то среди 47 млн случаев деменции во всем мире СД может составлять до 15 млн случаев, что делает СКР важнейшей проблемой общественного здравоохранения [66].

Поскольку СКР — это синдром, а не нозологическая форма, для определения плана лечения необходимо не просто констатировать наличие СКР, но и идентифицировать одно или несколько ЦВЗ, которые «ответственны» за развитие нарушения КФ у конкретного человека. Сложность диагностики СКР еще больше усугубляется тем, что патогенез СКР и соответствующие ему морфологические изменения могут различаться даже при одном и том же ЦВЗ. С другой стороны, сходные морфологические изменения, характерные для сосудистого повреждения головного мозга (например, лейкоареоз), могут быть вызваны несколькими различными ЦВЗ [67]. В конечном итоге, расставив акценты и проанализировав патогенез развития ЦВЗ, характер морфологических изменений (по данным нейровизуализации) и клинических проявлений, можно добиться успехов в профилактике, своевременной диагностике и лечении СКР [67]. Например, добившись нормализации артериального давления, что является основной стратегией снижения риска ЦВЗ при артериальной гипертензии, одновременно можно обеспечить профилактику СКР [41].

Можно выделить семь основных направлений лечения ПИКР: 1) первичная профилактика ОНМК и ПИКР путем устранения факторов риска; 2) профилактика повторных ОНМК и прогрессирования сосудистых УКР до степени деменции путем устранения факторов риска; 3) своевременное назначение «противодементной» терапии — препаратов, предназначенных для лечения деменции (ингибиторы холинэстеразы и Акатинола Мемантин), особенно при обнаружении признаков БА; 4) нейропротективная терапия (цитиколин и некоторые другие препараты) с обязательным учетом противопоказаний и полипрагмазии; 5) медикаментозная и немедикаментозная реабилитация, направленная на восстановление функций, не связанных с познавательной деятельностью (двигательной, сенсорной, речевой и других), нарушенных вследствие развития инсульта или по иным при-

чинам; 6) симптоматическая терапия, направленная на устранение отдельных проблем, коморбидных перенесенному инсульту (болевого синдрома, депрессии и других); 7) лечение сопутствующей патологии.

Поскольку инсульт рассматривают как мощный, но потенциально модифицируемый фактор риска развития сосудистой деменции, воздействие на известные факторы риска развития инсульта (АГ, фибрилляция предсердий и другие) можно считать основным и наиболее эффективным способом профилактики не только в отношении ОНМК, но и в отношении СКР [68]. ■

Литература

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Деменция [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/> — Заглавие с экрана. (Дата обращения: 25.09.2017.)
2. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М.: 2005. 71.
3. Forlenza O., Diniz B., Siella F. et al. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia // *Rev Bras Psiquiatr.* 2013; 35 (2): 178–185.
4. Ravaglia G., Forti P., Montesi F. et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population // *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 51–58.
5. Luck T., Riedel-Heller S. G., Kaduszkiewicz H. et al. Mild cognitive impairment in general practice: agespecific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe) // *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24: 307–316.
6. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М., 2010. С. 66–97.
7. Прокопенко С. В., Можейко Е. Ю., Корягина Т. Д. и др. Мультидисциплинарный подход в лечении постинсультных когнитивных нарушений // *Consilium Medicum.* 2016; 13: 39–44.
8. Moorhouse P., Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments // *Lancet Neurol.* 2008; 7: 246–255.
9. Roman G. C. Managing Vascular Dementia. London: Science Press, 2003.
10. Lobo A., Launer L. J., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // *Neurology.* 2000; 54: 4–9.
11. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology.* 2000; 54: 447–451.
12. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R. et al. Clinical determinants of poststroke dementia // *Stroke.* 1998; 29: 75–81.
13. Sachdev P. S., Brodaty H., Valenzuela M. J. et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study // *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 21: 275–283.
14. Makin S., Turpin S., Dennis M., Wardlaw J. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke sub-types // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 893–900.
15. Desmond D. W., Moroney J. T., Paik M. C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *Neurology.* 2000; 54: 1124–1131.
16. Pendlebury S. T., Rothwell P. M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1006–1018.
17. Savva G. M., Stephan B. C. The Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: A systematic review // *Stroke.* 2010; 41: 41–46.
18. Barbay M., Diouf M., Roussel M. et al. Prevalence of poststroke cognitive disorders in hospital-based studies: a systematic review with a metaanalysis. 2017.
19. Pendlebury S. T. Stroke-related dementia: rates, risk factors and implications for future research // *Maturitas.* 2009; 64: 165–171.
20. Allan L., Rowan E. N., Firkbank M. J. et al. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors // *Brain.* 2011; 134: 3713–3724.
21. Sachdev P. S., Lo J. W., Crawford J. D. et al. STROKOG (stroke and cognition consortium): An international consortium to examine the epidemiology, diagnosis, and treatment of neurocognitive disorders in relation to cerebrovascular disease // *Alzheimers Dement.* 2017; 7: 11–23.
22. Leys D., Erkinjuntti T., Desmond D. W. et al. Vascular dementia: the role of cerebral infarcts // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999; 13: 38–48.
23. Vermeer S. E., Prins N. D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // *N Engl J Med.* 2003; 348: 1215–1222.
24. Barbay M., Taillia H., Nedelec-Ciceri C. et al. Vascular cognitive impairment: Advances and trends // *Rev Neurol.* 2017; 173 (7–8): 473–480.
25. Schneider J. A., Bennett D. A. Where vascular meets neurodegenerative disease // *Stroke.* 2010; 41: 144–146.
26. White L., Petrovitch H., Hardman J. et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study

- participants // Ann. N.Y.Acad. Sci. 2002; 977: 9–23.
27. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales // Lancet. 2001; 357: 169–175.
28. Sonnen J.A., Larson E.B., Crane P.K. et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging // Ann. Neurol. 2007; 62: 406–413.
29. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre // Brain. 2013; 136: 2697–2706.
30. Smith E.E., Schneider J.A., Wardlaw J.M., Greenberg S.M. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions // Lancet Neurol. 2012; 11: 272–282.
31. Raman M.R., Preboske G.M., Przybelski S.A. et al. Antemortem MRI findings associated with microinfarcts at autopsy // Neurology. 2014; 82: 1951–1958.
32. Van Veluw S.J., Zwanenburg J.J., Engelen-Lee J. et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7 T MRI. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2013; 33: 322–329.
33. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Leurgans S.E., Bennett D.A. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment // Ann. Neurol. 2009; 66: 200–208.
34. Feldman H., Levy A.R., Hsiung G.Y. et al. A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results // Neuroepidemiology. 2003; 22: 265–274.
35. Graham J.E., Rockwood K., Beattie B.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population // Lancet. 1997; 349: 1793–1796.
36. Lopez O.L., Jagust W.J., Dulberg C. et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. Arch. Neurol. 2003; 60: 1394–1399.
37. Smith E. Vascular cognitive impairment // Continuum. 2016; 22: 490–509.
38. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W., Bennett D.A. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons // Neurology. 2007; 69: 2197–2204.
39. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // Lancet Neurol. 2013; 12: 822–838.
40. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG Statement // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2014; 28: 206–218.
41. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011; 42: 2672–2713.
42. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn, American Psychiatric Publishing, Arlington, VA. 2013.
43. Peters N., Herzog J., Opherk C., Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials // Stroke. 2004; 35: 1603–1608.
44. Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory // Brain. 2005; 128: 2034–2041.
45. Hebert R., Lindsay J., Verreault R. et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging // Stroke. 2000; 31: 1487–1493.
46. Gottesman R.F., Hills A.E. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke // Lancet Neurol. 2010; 9: 895–905.
47. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts // Int. J. Stroke. 2016; 11: 6–18.
48. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients // Neurology. 2004; 62: 912–919.
49. De Groot J.C., de Leeuw F.E., Oudkerk M. et al. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults // Arch. Gen. Psychiatry. 2000; 57: 1071–1076.
50. Fuh J.L., Wang S.J., Cummings J.L. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005; 76: 1337–1341.
51. Fischer C.E., Qian W., Schweizer T.A. et al. Lewy bodies, vascular risk factors, and subcortical arteriosclerotic leukoencephalopathy, but not Alzheimer pathology, are associated with development of psychosis in Alzheimer's disease // J. Alzheimer Dis. 2015; 50: 283–295.
52. Van der Holst H.M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism: The RUN DMC study // Neurology. 2015; 85: 1569–1577.
53. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. 1975; 12: 189–198.
54. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // J. Am. Geriatr. Soc. 2005; 53: 695–699.
55. Stolwyk R.J., O'Neill M.H., McKay A.J., Wong, D.K. Are cognitive screening tools sensitive and specific enough for use after stroke? A systematic literature review // Stroke. 2014; 45: 3129–3134.
56. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C. et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards // Stroke. 2006; 37: 2220–2241.
57. De Groot J.C., de Leeuw F.E., Oudkerk M. et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study // Ann. Neurol. 2000; 47: 145–151.
58. Smith E.E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia // Clin. Sci. 2017; 131 (11): 1059–1068.
59. Lee J.H., Kim S.H., Kim G.H. et al. Identification of pure subcortical vascular dementia using 11 C-Pittsburgh compound B // Neurology. 2011; 77, 18–25.
60. Ye B.S., Seo S.W., Kim J.H. et al. Effects of amyloid and vascular markers on cognitive decline in subcortical vascular dementia // Neurology. 2015; 85: 1687–1693.
61. Jorm A.F., Jacomb P.A. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms // Psychol. Med. 1989; 19: 1015–1022.
62. Levine D.A., Galecki A.T., Langa K.M. et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke // J. Am. Med. Assoc. 2015; 314: 41–51.
63. Sachdev P.S., Lipnicki D.M., Crawford J.D. Progression of cognitive impairment in stroke/TIA patients over 3 years // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014; 85: 1324–1330.
64. Ivan C.S., Seshadri S., Beiser A. et al. Dementia after stroke: the Framingham Study // Stroke. 2004; 35: 1264–1268.
65. Matthews F.E., Brayne C., Lowe J. et al. Epidemiological pathology of dementia: attributable-risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study // PLoS Med. 2009; 6: 1000180.
66. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2015; 386: 743–800.
67. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // Neuron 2013; 80: 844–866.
68. Sposato L.A., Kapral M.K., Fang J. et al. Declining incidence of stroke and dementia: coincidence or prevention opportunity? // JAMA Neurol. 2015; 72: 1529–1531.

Постинсультный болевой синдром

М. Л. Кукушкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБНУ НИИОПП, Москва

Резюме. В статье рассматриваются клинические проявления, особенности диагностики и лечения постинсультной боли. Структура постинсультного болевого синдрома гетерогенна и может включать в себя в разных комбинациях центральную постинсультную боль, спастическую боль, боль в плече, головную боль напряжения и комплексный регионарный болевой синдром. Сложный характер постинсультной боли требует комплексной длительной терапии.

Ключевые слова: инсульт, постинсультная боль, центральная невропатическая боль, спастичность.

Abstract. The article covers clinical manifestations, features of diagnostics and treatment of post-stroke pain. The structure of post-stroke pain syndrome is heterogeneous and can include, in different combinations, central post-stroke pain, spastic pain, humeral pain, tension headache and complex regional pain syndrome. Complicated nature of post-stroke pain requires complex long-term therapy.

Keywords: stroke, post-stroke pain, central neuropathic pain, spasticity.

В 1906 г. J. J. Dejerine и G. Raussy [1] впервые дали развернутую клиническую характеристику болевому синдрому после перенесенного инсульта. Синдром Дежерина—Русси (центральный или таламический болевой синдром), представлял собой интенсивную непереносимую боль у пациентов с инфарктом таламуса, который включал: острые жгучие боли по гемитипу, снижение всех видов чувствительности, гиперпатию, гемипарез, легкую гемиатаксию, мышечную дистонию. Наряду с двигательными и сенсорными расстройствами такой пациент также испытывает выраженные когнитивные нарушения и депрессию [2]. При этом считается, что тяжесть испытываемой боли коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений и депрессии [3]. Постинсультная боль может стать причиной суицидальных попыток. Развитие постинсультной боли отмечается у 12–55% пациентов. Обычно болевой синдром развивается в течение 3–6 месяцев после инсульта [4], однако нередко случаи появления боли и в течение первого месяца. Постинсультный болевой синдром с точки зрения патогенеза является гетерогенным, и в его структуре можно выделить центральную боль, постинсультную боль, боль, связанную со спастичностью, боль в плече, головные боли напряжения, комплексный регионарный болевой синдром.

Долгое время развитие центральной постинсультной боли связывали только с поражением таламуса. Однако внедрение в современную клиническую практику методов нейровизуализации позволило установить, что центральная постинсультная боль развивается как при поражении таламуса, так и вне таламических структур. Центральная постинсультная боль может возникнуть при поражении соматосенсорного анализатора на любом уровне — коры головного мозга, ядер таламуса, структур продолговатого и спинного мозга. По данным эпидемиологических исследований центральная постинсультная боль развивается у 1–12% пациентов. Ряд авторов считает, что ишемический инсульт чаще приводит к развитию центральной боли, чем геморрагический инсульт [5]. Центральная постинсультная боль относится к группе невропатических болевых синдромов и по определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли (The International Association for the Study of Pain, IASP) является прямым следствием поражения или заболевания центральных отделов соматосенсорной системы [6].

Наиболее часто цитируемой гипотезой о природе центральной невропатической боли является концепция Хэда и Холмса о нарушении тормозного влияния лемнисковой соматосенсорной системы на восходящую палеоспинально-таламическую систему [7]. Более поздние гипотезы о механизмах формирования центральной боли по существу являются детализацией концепции Хэда и Холмса о взаимодействии «специфи-

ческих» латеральных и «неспецифических» медиальных структур мозга. Например, Л. А. Орбели (1935) [8] придавал важное значение в механизмах развития центральной боли нарушению баланса между лемнисковой и экстралемнисковой системами мозга. K. Winther (1972) [9] существенное место отводит нарушению афферентного взаимодействия между импульсными потоками эпикритической и протопатической боли. Электрофизиологические исследования, проведенные у пациентов с центральными болевыми синдромами, позволили высказать предположение, что гиперактивация нейронов медиального таламуса при повреждении латеральных таламических ядер происходит через ретикулярное таламическое ядро [10, 11]. Согласно гипотезе об ограничении термосенсорного входа [12], центральная боль возникает вследствие снижения холодового тормозного влияния на процессы обработки болевой информации. Предположение автора основывается на том, что при центральных болевых синдромах снижение температурной чувствительности происходит раньше, чем болевой, а в ряде случаев является единственным сенсорным дефицитом. В большинстве случаев пациенты с центральным болевым синдромом испытывают жгучие или ледяющие боли в зоне снижения температурной чувствительности, при этом степень боли пропорциональна температурной гипестезии.

Повреждение центральных структур соматосенсорной системы приводит к нарушению механизмов контроля

возбудимости ноцицептивных нейронов в центральной нервной системе и изменяет характер взаимодействия в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности. Вследствие нарушения тормозных и возбуждающих процессов развивается центральная сенситизация ноцицептивных нейронов с длительной самоподдерживающейся активностью. Повышение возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов при центральном болевом синдроме наблюдается в дорсальном роге спинного мозга, таламических ядрах и сомато-сенсорной коре большого мозга.

Центральная постинсультная боль может иметь ограниченную зону и локализоваться в какой-либо части тела или распространяться по гемитипу. У пациентов с поражением ствола мозга боль может быть ограничена половиной лица или локализоваться на противоположной стороне туловища или конечностей [2]. Распределение боли по гемитипу характерно для таламического поражения.

Представленность центральной постинсультной боли полностью или частично соответствует локализации чувствительных нарушений и соотносится с областью цереброваскулярного поражения [13]. Примерно 80% центральной постинсультной боли приходится на поражение париетальной коры [14]. Для центральной постинсультной боли характерно сочетание негативных и позитивных сенсорных феноменов в области локализации боли [15]. Расстройства температурной (холодовой) и болевой чувствительности отмечаются более чем у 90% пациентов, в то время как нарушение других видов чувствительности (тактильной, вибрационной) встречается реже [16]. Одновременно в болезненной зоне диагностируется аллодиния, гипералгезия, гиперпатия. У одного больного могут наблюдаться несколько типов болевых ощущений. Постоянная спонтанная боль описывается чаще как жгучая, покалывающая, холодящая и давящая, а периодическая боль носит разрывающий и стреляющий характер [4]. Интенсивность боли может варьировать в течение дня, под воздействием провоцирующих факторов. Основными факторами, приводящими к усилению болевого синдрома, могут быть холод, эмоциональный стресс, физическая нагрузка, усталость, изменение погоды. Тревожно-депрессивная симптоматика усугубляет течение

болевого синдрома. Боль может снижаться при отдыхе, отвлечении внимания, исчезает во сне. Многим пациентам приносит облегчение тепло.

Сложности диагностики центральной постинсультной боли обусловлены разнообразной клинической картиной, наличием у одного пациента разных типов боли и отсутствием четких диагностических критериев. Снижение когнитивных функций, депрессивная симптоматика, нарушение речи у больного после инсульта могут вызывать затруднения в выявлении признаков постинсультной боли. Диагностика должна базироваться на сборе анамнеза, результатах клинического неврологического исследования, применения методов нейровизуализации (компьютерной или магнитно-резонансной томографии). При сборе анамнеза необходимо выяснить сенсорные характеристики боли, ее локализацию, распространенность, интенсивность и длительность. Сенсорные характеристики невропатической боли — «жгучая», «простреливающая», «колющая», «как удар током», «обжигающая», «леденящая», «пронзающая». Определенную помощь в диагностике могут оказать скрининговые опросники для невропатической боли (DN4, PainDetect).

Многие пациенты после инсульта также испытывают «спастическую» боль [17]. Проспективное наблюдательное исследование продемонстрировало тесную связь между развитием спастичности и боли. У 72% пациентов со спастичностью развивается боль, при этом только 1,5% больных без спастичности испытывают боль [18].

В настоящее время считается, что постинсультная спастичность является отражением сочетанного поражения пирамидных и экстрапирамидных структур головного мозга, приводящего к снижению тормозных влияний преимущественно на α -мотонейроны спинного мозга [19]. Развитие спастичности ухудшает двигательные функции, способствует развитию контрактур и может сопровождаться болезненными мышечными спазмами [20]. Спастическая дистония и боль приводят к снижению функциональных возможностей больных и их реабилитации. Риск развития спастичности выше у пациентов с выраженным парезом, низкими баллами по шкалам Бартеля, постинсультной центральной болью и сенсорным дефицитом. Ведущую роль в лечении постинсультной спастичности имеет

лечебная гимнастика, которая должна начинаться уже с первых дней развития инсульта и быть направлена на тренировку утраченных движений, самостоятельное стояние и ходьбу, а также профилактику прогрессирования спастичности и развития контрактур. В клинической практике для лечения постинсультной спастичности наиболее часто используются миорелаксанты (толперизон, тизанидин, баклофен), применение которых может улучшить двигательные функции, облегчить уход за обездвиженным пациентом, снять болезненные мышечные спазмы, усилить эффект лечебной физкультуры и предупредить развитие контрактур.

В настоящее время получены прямые доказательства того, что миорелаксирующий эффект толперизона связан не только с торможением активности потенциал-зависимых Na^+ -каналов, но и снижением выброса возбуждающих нейромедиаторов. В частности, на модели изолированного нерва [21] было установлено, что добавление толперизона в инкубируемую среду в дозе 100 $\mu\text{моль/л}$ снижает проницаемость ионов натрия на 50%. Сравнительное изучение влияния толперизона и лидокаина на семь типов потенциал-зависимых натриевых каналов показало, что толперизон, также как и лидокаин, оказывает блокирующее действие на активность натриевых каналов, однако степень блокирования у толперизона выражена в меньшей степени. Значительные различия между двумя препаратами в восстановлении активности натриевых каналов были продемонстрированы для трех типов натриевых каналов — Nav1.3 , Nav1.5 и Nav1.7 , не имеющих отношения к проведению болевой импульсации, в то время как продолжительность инактивации для каналов типа Nav1.8 , имеющих отношение к ноцицептивной импульсации, у лидокаина и толперизона была схожей [22].

Исследования, проведенные на клетках ганглиев задних корешков, обнаружили, что толперизон угнетает потенциал-зависимую натриевую проводимость в концентрациях, в которых он ингибировал спинальные рефлексы. Более того, толперизон оказывал значительное воздействие на потенциал-зависимые кальциевые каналы. Эти данные позволили авторам утверждать, что толперизон реализует свое миорелаксирующее действие преимущественно путем ингибирования

Таблица Препараты и классы препаратов для лечения нейропатической боли в зависимости от уровня доказательности по классификации GRADE		
Препарат	Режим дозирования	Рекомендации
Габапентин	1200–3600 мг, поделенные на 3 приема в сутки	Первая линия терапии
Габапентин замедленного высвобождения или энакарбил	1200–3600 мг, поделенные на 2 приема в сутки	Первая линия терапии
Прегабалин	300–600 мг, поделенные на 2–3 приема в сутки	Первая линия терапии
ИОЗСН — дулоксетин, венлафаксин	60–120 мг 1 раз в сутки; 150–225 мг 1 раз в сутки (для формы с замедленным высвобождением)	Первая линия терапии
ТЦА	25–150 мг, поделенные на 1–2 приема в сутки	Первая линия терапии
Капсаицин 8%, пластырь	1–4 пластыря на болезненную область на 30–60 мин, каждые 3 месяца	Вторая линия терапии (периферическая нейропатическая боль)
Лидокаин 5%, пластырь	1–3 пластыря на болезненную область 1 раз в день до 12 часов	Вторая линия терапии (периферическая нейропатическая боль)
Трамадол	200–400 мг, поделенные на 2–3 раза в сутки	Вторая линия терапии
Ботулинический токсин типа А (подкожно)	50–200 единиц на болезненную область каждые 3 месяца	Третья линия терапии, только специалист (периферическая нейропатическая боль)
Сильные опиоиды	Индивидуальная титрация дозы	Третья линия терапии

ния пресинаптического высвобождения нейромедиаторов из центральных терминалей афферентных волокон путем комбинированного влияния на потенциал-зависимые натриевые и кальциевые каналы [23].

Таким образом, толперизон, блокируя натриевые и кальциевые каналы в ноцицептивных афферентах, способен подавлять секрецию возбуждающих аминокислот из центральных терминалей первичных афферентных волокон, ослаблять частоту потенциалов действия мотонейронов и тем самым тормозить реакции в ответ на болевые стимулы. Такое действие толперизона обеспечивает эффективный контроль над спастичностью и мышечной болью.

Помимо действия на мышечный тонус, толперизон обладает способностью усиливать периферическое кровообращение. Данный эффект связан с блокадой альфа-адренорецепторов, локализованных в сосудистой стенке. Усиление кровообращения в мышце может быть дополнительным фактором, препятствующим сенситизации мышечных ноцицепторов при мышечной спастичности в условиях болевой импульсации.

Препарат селективно ослабляет патологический спазм мышц, не влияя в терапевтических дозах на нормальные сенсорные и двигательные функции центральной нервной системы (мышечный тонус, произвольные движения, координацию движений) и не вызывая седативного эффекта, мышечной слабости и атаксии. Толперизона гидрохлорид в отличие от других миорелаксантов вызывает мышечное расслабление без симптомов отмены, что было доказано в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном по критериям GCP [24].

Лечение больных с центральной постинсультной болью остается сложной задачей. Попытки лечения таких больных анальгетиками (включая наркотические анальгетики) оказались неудачными. Не добавляет также оптимизма недавно опубликованный систематический обзор восьми рандомизированных контролируемых исследований по лечению постинсультной боли [25]. Согласно выводам авторов эффективность фармакологических средств (антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоидные анальгетики) и нефармакологических

методов лечения (транскраниальная магнитная стимуляция, иглоукалывание) постинсультной боли колеблется от низкого до очень низкого. Учитывая гетерогенный характер центральной постинсультной боли, экспертами все активнее обсуждается рациональная полифармакотерапия, основанная на принципах доказательной медицины. Наибольший интерес в этом отношении представляет опубликованный группой ведущих международных экспертов систематический обзор и метаанализ клинических исследований препаратов для лечения невропатической боли [26]. В количественный анализ было включено 229 рандомизированных клинических исследований по лечению невропатической боли, опубликованных с 1966 по 2014 гг. Оценка проводилась с использованием системы оценки качества и уровня доказательности рекомендаций — GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) и Оксфордской шкалы оценки качества исследований. Метаанализ эффективности был проведен для следующих препаратов:

- трициклические антидепрессанты (ТАД);
- ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН);
- прегабалин;
- габапентин;
- габапентин с замедленным высвобождением активного вещества;
- энакарбил;
- другие антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, лакосамид, зонизамид);
- трамадол;
- опиоидные анальгетики;
- каннабиноиды;
- 5% лидокаиновый пластырь;
- капсаицин в высокой концентрации в форме пластыря и крема;
- ботулотоксин типа А;
- антагонисты NMDA-рецепторов;
- мексилетин.

В зависимости от доказанной эффективности и степени безопасности препараты были отнесены к той или иной линии терапии (табл.).

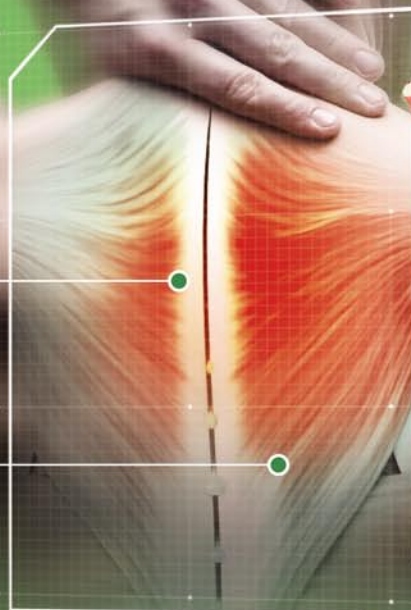
Как видно из табл., к препаратам первой линии терапии невропатической боли были отнесены габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин и ТАД.

Авторы рекомендаций отмечают, что выбор того или иного препарата в каждом конкретном случае определяется совокупностью различных факторов,

КАЛМИРЕКС®

ДВИЖЕНИЕ БЕЗ НАПРЯЖЕНИЯ

РУ ЛП-003821 от 06.09.16



мышечный спазм

чрезвычайно сильное, возникающее без всякой причины, сокращение мышц, для которого характерно наличие резкого болевого ощущения. Основным отличием от судорог, можно считать временной интервал на протяжении которого, наблюдается повторение непроизвольные напряжения



Помогает снять мышечный спазм



Не вызывает сонливости



Улучшает периферический кровоток



Может применяться с седативными и снотворными препаратами



МНН: Лидокаин + Толперизон

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 2,5 мг/мл + 100 мг/мл №5 и №10

Информация для медицинских и фармацевтических работников



включающих возможные риски нежелательных явлений, наличия коморбидных расстройств (депрессии и нарушений сна), особенности лекарственных взаимодействий, возможность передозировки или лекарственных злоупотреблений.

В качестве терапии первой линии у пациентов с центральной постинсультной болью рекомендуется применение ТАД, прегабалина, габапентина. Селективные ИОЗСН, ламотриджин, опиоиды и их комбинации могут также использоваться при недостаточном эффекте препаратов первой линии.

Важным аспектом при лечении центральной постинсультной боли является четкая постановка реальных целей терапии боли и формирование адекватных ожиданий у пациента и родственников. Учитывая торпидный характер течения центральной постинсультной боли, целью терапии будет не устранение боли, а снижение интенсивности болевого синдрома, расширение функциональных возможностей пациента, улучшение качества жизни. Соблюдение режима дозирования и титрации препаратов, основанного на индивидуальной чувствительности больного, позволит сохранить комплаентное отношение больного к проводимой терапии. Низкие показатели эффективности фармакотерапии невропатической боли по данным ряда исследований, как правило, обусловлены неоптимальным дозированием и преждевременным прекращением приема назначенных лекарственных средств [27, 28]. Использование препаратов с различными механизмами действия при проведении комплексной фармакотерапии может способствовать повышению эффективности лечения. Врач также должен обеспечить постоянное мониторингирование терапевтических и побочных эффектов. При мониторинге необходимо оценивать не только интенсивность боли, но и качественные сенсорные характеристики боли (жгучий характер, прострелы, дизестезии, аллодиния, онемение), качество сна, выраженность тревоги и депрессии, функциональные возможности и социальную адаптацию. При неэффективности консервативной медикаментозной и немедикаментозной терапии необходимо направить пациента в альгологические центры для решения вопроса об инвазивных методах лечения. ■

Литература

1. *Dejerine J., Roussy G.* Le syndrome thalamique // *Rev Neurol.* 1906; 12: 521–32.
2. *Kumar B., Kalita J., Kumar G., Misra U. K.* Central Poststroke Pain: A Review of Pathophysiology and Treatment Anesthesia and analgesia. 2009, Vol. 108, 1645–1657.
3. *Harrison R. A., Field T. S.* Post Stroke Pain: Identification, Assessment, and Therapy *Cerebrovasc Dis.* 2015; 39: 190–201. DOI: 10.1159/000375397.
4. *Klit H., Finnerup N. B., Jensen T. S.* Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management // *Lancet Neurol.* 2009; 8: 857–868.
5. *Klit H., Finnerup N. B., Andersen G., Jensen T. S.* Central poststroke pain: a population-based study // *Pain.* 2011; 152: 818–824.
6. *Treede R. D., Jensen T. S., Campbell J. N.* et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology.* 2008. Vol. 70. № 18. P. 1630–1635.
7. *Head H., Holmes G.* Sensory disturbances from cerebral lesions // *Brain.* 1911; 34: 102–254.
8. *Орбели Л. А.* Некоторые основные вопросы проблемы боли // *Труды Военно-медицинской академии.* 1935. Вып. 2. С. 233.
9. *Winther K.* Central pain // *Acta neurol scand.* 1972. V. 48. Suppl. 51. P. 505–507.
10. *Cesaro P., Mann M. W., Moretti J. L.* et al. Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study // *Pain.* 1991. V. 47. P. 329–336.
11. *Jeanmonod D., Magnin M., Morel A. A.* Thalamic concept of neurogenic pain//*Proc. 7 th Cong Pain* (Eds.: G. F. Gebhart, D. L. Hammond, T. S. Jensen), IASP Press, Seattle. 1994. V. 2. P. 767–787.
12. *Craig A. D.* Functional anatomy of supraspinal pain processing with reference to the central pain syndrome. In: *Pain 1999 — an updated review* (Ed.: Max M), IASP Press, Seattle. 1999. P. 87–96.
13. *Leijon G., Boivie J., Johansson I.* Central post-stroke pain: neurological symptoms and pain characteristics // *Pain.* 1989. Vol. 36. № 1. P. 13–25.
14. *Nasreddine Z. S., Saver J. L.* Pain after thalamic stroke: right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients // *Neurology.* 1997; 48: 1196–1199.
15. *Jensen T. S., Baron R.* Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain // *Pain.* 2003. Vol. 102. № 1–2. P. 1–8.
16. *Vestergaard K., Nielsen J., Andersen G.* et al. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain // *Pain.* 1995. Vol. 61. № 2. P. 177–186.
17. *Sommerfeld D. K., Welmer A. K.* Pain following stroke, initially and at 3 and 18 months after stroke, and its association with other disabilities // *Eur J Neurol.* 2012; 19: 1325–1330.
18. *Wissel J., Schelosky L. D., Scott J., Christie W., Faiss J. H., Mueller J.* Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial // *J Neurol.* 2010; 257: 1067–1072.
19. *Завалишин И. А., Стойда Н. И., Шутикова И. Е.* Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона. В кн.: Синдром верхнего мотонейрона / Под ред. И. А. Завалишина, А. И. Осадчих, Я. В. Власова. Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005. С. 11–54.
20. *Jonsson A. C., Lindgren I., Hallstrom B., Norrving B., Lindgren A.* Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 590–595.
21. *Hinck D., Koppenhofer E.* Tolperisone — a novel modulator of ionic currents in myelinated axons // *Gen. Physiol. Biophys.* 2001. 20 (4), 413–429.
22. *Hofer D., Lohberger B., Steinecker B.* et al. A comparative study of the action of tolperisone on seven different voltage dependent sodium channel isoforms // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. 538 (1–3), 5–14.
23. *Kocsis P., Farkas S., Fodor L.* et al. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2005. 315 (3), 1237–1246.
24. *Dulin J., Kovacs L., Ramm S.* et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Pharmacopsychiatr.* 1998. 31. P. 137–142.
25. *Mulla S. M., Wang Li, Rabia Khokhar R.* et al. Trials Management of Central Poststroke Pain: Systematic Review of Randomized Controlled // *Stroke.* 2015; 46: 2853–2860. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010259.
26. *Finnerup N. B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R. H., Gilron I., Haanpää M., Hansson P., Jensen T. S., Kamerman P. R., Lund K., Moore A., Raja S. N., Rice A. S., Rowbotham M., Sena E., Siddall P., Smith B. H., Wallace M.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol.* 2015 Feb; 14 (2): 162–173.
27. *Schaefer C., Mann R., Sadosky A., Daniel S., Parsons B., Nieshoff E., Tuchman M., Nalamachu S., Ansel A., Stacey B.* Burden of illness associated with peripheral and central neuropathic pain among adults seeking treatment in the United States: a patient-centered evaluation // *Pain Med.* 2014, Dec; 15 (12): 2105–2119.
28. *Yang M., Qian C., Liu Y.* Suboptimal Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in the United States // *Pain Med.* 2015, Nov; 16 (11): 2075–2083.

Приверженность к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от уровня когнитивного статуса

О. В. Малева¹, кандидат медицинских наук

О. А. Трубникова, доктор медицинских наук

Т. В. Куприянова

И. Н. Кухарева, кандидат медицинских наук

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

ФГБНУ НИИКП ССЗ, Кемерово

Резюме. Оценены медикаментозный компонент приверженности у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) к лечению в зависимости от уровня их когнитивного статуса (КС). Оценка КС позволяет проводить своевременную коррекцию его нарушений и оптимизацию лечения ИБС, а повышение приверженности к терапии у пациентов с ИБС позволит профилировать развитие и прогрессирование его нарушений у этой категории пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, приверженность к терапии, β -блокаторы, статины.

Abstract. Adherence to medical therapy in patients with stable coronary artery disease (CAD) depending on their level of cognitive status was assessed. The assessment of cognitive status allows timely correction and optimization of the treatment for CAD. Improvements in CAD patients' adherence to therapy can prevent the development and progression of cognitive status impairment in this category of patients.

Keywords: coronary artery disease, cognitive status, adherence to therapy, β -blockers, statins.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), как большинство соматических заболеваний, сопровождается у пациента снижением когнитивных показателей. Все факторы риска, усугубляющие когнитивный фон у пациентов с ИБС, можно разделить на две группы: модифицируемые и немодифицируемые факторы. К немодифицируемым факторам относятся такие, как возраст, пол, уровень образования, тогда как к модифицируемым факторам риска развития когнитивных нарушений можно отнести дислипидемию, сахарный диабет, курение [1]. Кроме того, для кардиологических пациентов возможно выделение еще одной группы факторов риска, усугубляющих когнитивный фон, специфический для данной патологии: снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), факт наличия фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии,

низкой приверженности к терапии. Данные факторы также можно отнести в группу модифицируемых. Одной из сложных задач в настоящее время является сохранение и поддержание высокой приверженности пациента с ИБС к терапии [2–5]. До сих пор не ясно, что является первичным: низкий когнитивный статус пациента и, как следствие, низкая приверженность к терапии или, наоборот, низкая приверженность к терапии, приводящая к ухудшению когнитивного статуса. Ввиду малочисленных исследований, посвященных взаимосвязи когнитивных функций пациента с ИБС и приверженности к терапии, целью настоящего исследования явился анализ медикаментозного компонента приверженности пациентов со стабильной формой ИБС к лечению в зависимости от уровня их когнитивного статуса [6].

Материал и методы исследования

Результаты настоящей работы являются частью исследования когнитивных функций у пациентов с ИБС

в рамках изучения мультифокального атеросклероза в условиях крупного промышленного региона. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом НИИКП ССЗ. Все пациенты исследования подписали информированное добровольное согласие.

Обследовано 272 мужчины со стабильной ИБС, средний возраст $57 \pm 5,7$ года, поступивших для проведения планового коронарного шунтирования в кардиологическое отделение. Критериями включения явились: мужской пол, возраст от 45 до 69 лет. Критериями не включения явились наличие по многосрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга лакунарных кист, клиническое наличие хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) выше II степени, признаков депрессии по шкале Бека (более 8 баллов), деменции (по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 24 баллов, Frontal Assessment Battery (FAB) менее 11 баллов), пароксизмальные и постоянные нарушения ритма сердца

¹ Контактная информация: maleva.o@mail.ru

и проводимости, хронической сердечной недостаточности более IIБ стадии, сопутствующих заболеваний (хронические болезни легких, требующие регулярного приема медикаментозной терапии, онкологические злокачественные заболевания в анамнезе и в настоящее время, сахарный диабет), а также хронические заболевания центральной нервной системы, любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения, травмы головного мозга в анамнезе, протезирование глаза и слуха, хронический алкоголизм. Количество критериев исключения обусловлено максимальной изоляцией влияния соматических факторов риска на когнитивные функции. Типовой портрет пациента выглядел так: все пациенты имели стабильную стенокардию напряжения по Канадской классификации (1976 г.). Большинство пациентов имели умеренное (46,5%) или тяжелое (37,8%) поражение коронарных артерий по шкале SYNTAX, сопутствующую артериальную гипертензию (АГ) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) ФК II и III по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН, 2002 г.). У 48,3% пациентов имелись одно- и двусторонние стенозы сонных артерий. Большинство пациентов (76,6%) имели среднее и среднее специальное образование, что соответствовало десяти годам учебы. Около 50% пациентов имели умеренные когнитивные расстройства (УКР).

Приверженность к терапии оценивалась при помощи ретроспективной оценки приема препаратов с момента верификации диагноза ИБС. Данный анализ включал: факт регулярного приема ацетилсалициловой кислоты, β -блокаторов, статинов, наличие целевых значений артериального давления, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов (ТГ), частоты сердечных сокращений, а также массу тела, оцененную с помощью индекса массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$).

Когнитивный статус (КС) оценивали на программно-аппаратном комплексе «Status-PF» при поступлении пациента в стационар. По алгоритмам был рассчитан интегральный показатель основных когнитивных доменов: нейродинамики, внимания и памяти. Показатель нейродинамики состоял из скорости сложной зрительно-моторной реакции, уровня функциональной подвижности нерв-

ных процессов, силы нервных процессов, а также количества совершенных ошибок и пропущенных сигналов при их проведении. Показатель внимания включал в себя корректурную пробу Бурдона с определением количества переработанных символов на 1-й и 4-й минутах теста, а в показатели памяти учитывались тесты: «Запоминания 10 чисел», «Запоминания 10 слов» и «Запоминания 10 бессмысленных слогов». Методом комплексной оценки проведен анализ целостной оценки КС пациента с ИБС, представленный в виде интегрального показателя. В качестве условных норм нейропсихологических показателей (13 показателей тестовой батареи) были приняты интервалы значений, соответствующие диапазонам между квартилями [Q25; Q75] у группы контроля — здоровых лиц такого же возраста, без сердечно-сосудистого заболевания.

Значения интегрального показателя КС были разделены на диапазоны, которые соответствовали определенному уровню его качественной характеристики. Так, если значения когнитивного статуса пациента находились в диапазоне от 0 до 0,34, то когнитивный статус считался низким, выше 0,34 до 0,51 — ниже среднего, выше 0,51 до 0,7 — средний и выше 0,7 до 1,0 — соответствующим статусу здоровых лиц того же возраста.

Статистический анализ результатов проводили в программе SPSS с оценкой весового коэффициента компонентов приверженности к лечению (w), корреляционный анализ в программе Statistica 8.0.

Результаты

Средний скрининговый балл по шкале MMSE у пациентов составил 28 [26; 28], что соответствовало «норме» в данном тесте и позволило включить пациента во второй (развернутый) этап нейропсихологического исследования, который проводился с помощью «Status PF». Это обусловлено тем, что шкала MMSE эффективна в выявлении деменции, тогда как преддементные нарушения с помощью данной шкалы диагностировать сложно.

С помощью специальных алгоритмов был вычислен интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку КС пациента со стабильной формой ИБС [5]. Формирование интегрального показателя КС позволило распределить последний на диапазоны: низкий уровень — от 0 до 0,34,

ниже среднего — от 0,34 до 0,51, средний — от 0,51 до 0,7, соответствующий уровню здоровых лиц того же возраста от 0,7 до 1,0. Пациенты, включенные в настоящий анализ, в зависимости от уровня когнитивного статуса сформировали 4 группы: 1-я группа — пациенты с низким уровнем когнитивного статуса ($n = 54$), 2-я — с уровнем когнитивного статуса ниже среднего ($n = 117$), 3-я — со средним уровнем когнитивного статуса ($n = 60$) и 4-я — с уровнем когнитивного статуса, соответствующим статусу здоровых лиц того же возраста ($n = 41$).

Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, факту курения, длительности ИБС и АГ. Также не имелось различий в таких показателях, как функциональный класс стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), стенозов внутренних сонных артерий (ВСА), по среднему баллу по шкале SYNTAX. Кроме того, пациенты с уровнем КС низким и ниже среднего имели меньшее количество лет обучения по сравнению с пациентами со средним уровнем КС и статусом, соответствующим здоровым лицам ($p = 0,05$). В группе пациентов с уровнем когнитивного статуса ниже среднего ФВ ЛЖ была ниже по сравнению с группой пациентов со средним уровнем когнитивного статуса ($p = 0,05$), а также имелись общегрупповые различия по ФВ ЛЖ ($p = 0,05$). Из скринингового этапа оценки когнитивного статуса обращает внимание, что с улучшением КС увеличивался балл в шкале MMSE, то есть группы пациентов с низким и ниже среднего уровнем когнитивного статуса имели балл в шкале MMSE значительно ниже по сравнению с пациентами, уровень когнитивного статуса которых соответствовал здоровым лицам того же возраста ($p = 0,008$). Данный факт сопоставим с тем, что пациенты, имеющие низкий КС, имеют и низкий балл по данной шкале (табл. 1).

Подобный сравнительный анализ показателей сыровотки крови не выявил различий в уровне глюкозы между пациентами всех групп. Значимые групповые различия получились в оценке концентраций ТГ среди групп с КС ниже среднего и статусом, соответствующем здоровым лицам ($p = 0,04$, $p = 0,045$ соответственно). Тем не менее обращает на себя внимание тот факт, что медиана всех показателей липидного обмена в каждой группе пациентов

Таблица 1

Характеристика пациентов с ИБС и уровень когнитивного статуса					
Характеристика	Уровень когнитивного статуса				p
	Низкий (от 0 до 0,34), n = 54	Ниже среднего (> 0,34 до 0,51), n = 120	Средний (> 0,51 до 0,7), n = 57	Соответствующий здоровым лицам (> 0,7 до 1,0), n = 41	
Баллы по шкале MMSE, Me [Q25; Q75]	27 [26,0; 28,0]	27,0 [26,0; 28,0]	28 [27,0; 29,0]	28 [27,0; 30,0]	$p_{1-2-3-4} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,012$ $p_{1-4} = 0,004$ $p_{2-4} = 0,018$
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	59,0 [54,0; 65,0]	58,0 [54,0; 61,0]	56,0 [50,0; 59,0]	55,0 [51,0; 59,0]	$p_{1-2-3-4} = 0,32$
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	27,8 [26,0; 30,0]	27,8 [25,0; 29,7]	26,2 [24,2; 28,5]	27 [23,7; 29,0]	$p_{1-2-3-4} = 0,54$
Курение, n (%)	33 (60,3)	73 (60,6)	34 (60,0)	25 (61,0)	$p_{1-2-3-4} = 0,3$
Количество лет обучения	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 15,0]	10,0 [10,0; 15,0]	$p_{1-2-3-4} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{1-4} = 0,05$
Длительность ИБС, лет	3,5 [1,4; 4,2]	3,0 [1,0; 7,5]	3,5 [0,6; 10,0]	4,0 [1,0; 9,0]	$p_{1-2-3-4} = 0,7$
ФК стенокардии, n (%): I II III	5 (9,0) 32 (59,0) 17 (32,0)	0 65 (54,0) 55 (46,0)	5 (8,3) 29 (50,0) 23 (41,7)	0 24 (57,9) 17 (42,1)	$p_{1-2-3-4} = 0,51$
Средний балл по шкале SYNTAX, Me [Q25; Q75]	23,0 [18,0; 27,0]	23,8 [16,0; 28,7]	25,0 [16,0; 32,5]	20,5 [15,0; 27,5]	$p_{1-2-3-4} = 0,77$
Длительность анамнеза АГ, лет	2,5 [1,2; 2,8]	4,0 [1,0; 10,0]	5,0 [0,1; 10,0]	20,0 [1,6; 4,0]	$p_{1-2-3-4} = 0,158$
ФК ХСН, n (%): I II III	6 (12,0) 30 (56,0) 18 (32,0)	1 (9,6) 85 (71,2) 34 (19,2)	2 (3,7) 46 (81,5) 9 (14,8)	4 (10,5) 30 (73,7) 7 (15,8)	$p_{1-2-3-4} = 0,24$
Стенозы ВСА < 50 %, n (%)	24 (44,0) 30 (56,0)	74 (61,5) 46 (38,5)	40 (70,4) 17 (29,6)	22 (52,6) 19 (47,4)	$p_{1-2-3-4} = 0,24$
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	61,0 [49,0; 64,0]	57,0 [50,0; 63,5]	60,0 [51,0; 63,0]	64,0 [47,0; 66,0]	$p_{1-2-3-4} = 0,05$ $p_{2-4} = 0,05$

Таблица 2

Лабораторные показатели сыворотки крови пациентов с ИБС в зависимости от уровня когнитивного статуса					
Показатель, ммоль/л	Уровень когнитивного статуса пациентов с ИБС				p
	Низкий (от 0 до 0,34), n = 54	Ниже среднего (> 0,34 до 0,51), n = 117	Средний (> 0,51 до 0,7), n = 60	Соответствующий здоровым лицам (> 0,7 до 1,0), n = 41	
Глюкоза	5,7 [5,2; 6,1]	5,7 [5,2; 6,0]	5,7 [5,2; 6,1]	5,5 [5,2; 5,9]	$p_{1-2-3-4} = 0,61$
ОХ	5,41 [4,2; 5,8]	5,7 [4,3; 6,9]	5,8 [4,6; 6,9]	5,6 [4,5; 6,1]	$p_{1-2-3-4} = 0,47$
ТГ	1,9 [1,46; 2,3]	1,93 [1,7; 2,5]	1,79 [1,47; 2,0]	1,72 [1,5; 1,9]	$p_{1-2-3-4} = 0,04$ $p_{2-4} = 0,045$
Холестерин ЛПНП	3,3 [2,7; 3,7]	3,29 [2,9; 3,7]	3,69 [2,7; 4,4]	3,32 [3,1; 3,7]	$p_{1-2-3-4} = 0,45$
Холестерин ЛПВП	0,9 [0,8; 1,1]	5,7 [4,3; 6,9]	1,04 [1,0; 1,2]	1,04 [1,0; 1,4]	$p_{1-2-3-4} = 0,98$

не достигает рекомендуемых целевых значений (табл. 2).

Далее проведен сравнительный анализ медикаментозного компонента приверженности в зависимости от уровня КС (табл. 3). В терапии стабильной ИБС учитывался регулярный прием

дезагрегантов, β-блокаторов, статинов. Самая высокая приверженность выявлена по приему дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота), которая наблюдалась у пациентов всех групп, межгрупповые различия выявлены между пациентами групп с низким уровнем

когнитивного статуса, когнитивным статусом ниже среднего, средним уровнем и пациентами со статусом, соответствующим здоровым лицам (76%, 78%, 91% и 93% соответственно). В факте приема β-блокаторов наблюдались значимые различия: между группами

Таблица 3

Показатели приема препаратов пациентами с ИБС в зависимости от уровня их когнитивного статуса					
Компонент медикаментозной терапии	Уровень когнитивного статуса				p
	Низкий (от 0 до 0,34), n = 54	Ниже среднего (> 0,34 до 0,51), n = 117	Средний (> 0,51 до 0,7), n = 60	Соответствующий здоровым лицам (> 0,7 до 1,0), n = 41	
Дезагреганты	41 (76%)	91 (78%)	55 (91%)	38 (93%)	$p_{1-4} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,0026$ $p_{2-3} = 0,01$
β-блокаторы	35 (65%)	46 (39%)	47 (79%)	41 (100%)	$p_{1-2} = 0,0002$ $p_{1-3} = 0,0291$ $p_{1-4} = 0,00001$ $p_{2-4} = 0,00001$ $p_{3-4} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$
Статины	5 (9%)	21 (18%)	17 (28%)	20,5 (50%)	$p_{1-4} = 0,0014$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0003$

пациентов с низким уровнем КС, средним и КС, соответствующим здоровым лицам (65% и 79%, $p = 0,02$; 65% и 100%, $p = 0,0001$ соответственно), между группами пациентов с уровнем КС ниже среднего и уровнем КС средним и статусом, соответствующим здоровым лицам (39% и 79%, $p = 0,000$; 39% и 100% соответственно), а также между группой пациентов со средним уровнем КС и уровнем, соответствующим здоровым лицам (79% и 100%, $p = 0,000$ соответственно). Самый низкий процент приема препаратов во всех группах наблюдался по приему статинов, однако выявлено, что со снижением уровня КС уменьшается и процент пациентов, которые принимали данный класс препаратов. Следует отметить, что процент приема статинов в группах увеличивался с ростом уровня КС. Низкий процент приема статинов можно объяснить тем, что, во-первых, максимальное количество пациентов, включенных в исследование, было проведено до 2013 г., в то время, когда отсутствовали абсолютные рекомендации к приему статинов у пациентов до коронарного шунтирования, и, во-вторых, согласно статистическим данным, в российской популяции отмечается низкий процент приема препаратов пациентами из-за низкого комплаенса [7].

Таким образом, установлено, что у пациентов со стабильной формой ИБС с сохранным КС наблюдается больший процент приема кардиологических препаратов для лечения ИБС в отличие от групп пациентов с менее сохранным КС.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые использован комплексный подход для

оценки КС у пациентов с ИБС. Это позволило разделить пациентов с ИБС на группы в зависимости от уровня их КС и провести сравнительный анализ групп по клинико-анамнестическим, лабораторным показателям и их приверженности к терапии. Кроме того, настоящее исследование подтвердило факт наличия бессимптомных когнитивных дисфункций (при нормальном балле MMSE) у пациентов с ИБС, что сопровождалось снижением приверженности, а именно нарушением соблюдения полноценной схемы терапии. Выявлено, что худшие показатели памяти, внимания и нейродинамики сопровождаются низкой приверженностью к терапии пациентами с ИБС. Проявлением когнитивного дефицита могут быть: непонимание важности приема каждого из препаратов, уклонение от приема из-за возможных нежелательных сопутствующих эффектов препаратов, длительное отсутствие эффекта от приема, что может быть причиной неправильной дозы, и множество других, не зависящих от самого пациента. Подобные исследования, посвященные связи состояния когнитивных функций и приверженности к терапии, единичные. По данным мировой литературы имеются исследования, подтверждающие факт снижения когнитивных функций после 50 лет, на фоне хронических заболеваний в виде снижения памяти, внимания, снижения нейродинамических реакций, и малочисленные наблюдения за приверженностью пациентов при низком когнитивном статусе [2, 8–9].

Одним из факторов, имеющих различие между группами пациентов с различным уровнем КС у пациентов со стабильной формой ИБС, в настоя-

щем исследовании явилось общее количество лет обучения в образовательных учреждениях. Пациенты, имеющие большее количество лет обучения, имели высокий КС. Это обусловлено когнитивным резервом. Когнитивный резерв — это способность мозга справляться с последствиями его повреждения в результате инсультов, травм, хронических цереброваскулярных, нейродегенеративных заболеваний или возрастных изменений, способность к функциональной компенсации и минимизирование клинической манифестации когнитивной несостоятельности как за счет анатомической (количество синаптических контактов), так и функциональной (возможность занимать альтернативные сети мозга) организации головного мозга [10–11]. Другим фактором со значимым различием между группами была концентрация в плазме ТГ. Механизмами этого является то, что, во-первых, дислипидемия является ведущей причиной развития атеросклероза, а также изменение реологических свойств крови под влиянием ТГ на процессы, обеспечивающие когнитивную активность [12–15]. В комплексе с другими факторами низкая сократительная способность миокарда (ФВ ЛЖ) оказалась ниже у группы пациентов с низким и уровнем КС ниже среднего, причиной чего является гипоперфузия головного мозга [16–18]. Приверженность к терапии в настоящем исследовании также можно отнести к модифицируемым факторам риска. Так, при оценке приверженности к терапии групп в зависимости от уровня КС выявлено, что с увеличением уровня КС наблюдалось повышение количества пациентов в соответствующих группах, принимающих необхо-

димую медикаментозную терапию. Высокая приверженность к терапии играет значимую роль в сохранности КС, следовательно, в успешном лечении и благоприятном течении заболевания. В настоящем исследовании полноценная терапия ИБС сопровождалась сохранностью когнитивных функций.

Заключение

Своевременная диагностика начальных когнитивных расстройств у пациентов с ИБС является важной задачей современной кардиологии. Оценка КС позволит проводить своевременную коррекцию его нарушений и оптимизацию лечения ИБС, а повышение приверженности к терапии у пациентов с ИБС позволит профилактировать развитие и прогрессирование когнитивных нарушений у этой категории пациентов. Скрининг состояния КС позволит выявлять его снижение, что необходимо для разработки персонализированных программ по формированию у них мотивации и повышения приверженности к соблюдению врачебных рекомендаций. ■

Литература

1. Cortés-Beringola A., Fitzsimons D., Pelliccia A., Moreno G., Martín-Asenjo R., Bueno H. Planning secondary prevention: Room for improvement // Eur J Prev Cardiol. 2017; 24: 22–28. DOI: 10.1177/2047487317704954.
2. Боголепова А. Н., Семушкина Е. Г. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений // Неврологический журнал. 2011; 16 (4): 27–31.
3. Kovacic J. C., Castellano J. M., Fuster V. The links between complex coronary disease, cerebrovascular disease, and degenerative brain disease // Ann N Y Acad Sci. 2012; 1254: 99–105. DOI: 10.1111/j.1749–6632.2012.06482.x.
4. O'Donnell M., Teo K., Gao P., Anderson C., Sleight P., Dans A., Marzona I., Bosch J., Probstfield J., Yusuf S. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality // Eur Heart J. 2012; 33: 1777–1786. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs053.
5. Трубинова О. А., Казан Е. С., Куприянова Т. В., Малева О. В., Аргунова Ю. А., Кухарева И. Н. Нейropsychологический статус пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, на него влияющие // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017. № 1. С. 112–121.
6. Heinzl S., Metzger F. G., Ehrls A. C., Korell R., Alboji A., Haeussinger F. B. et al. Age and vascular burden determinants of cortical hemodynamics underlying verbal fluency // PLoS One. 2015; 10 (9): e0138863. DOI: 10.1371/journal.pone.0138863.
7. Glezer M. G. Treatment of Patients With Stable Ischemic Heart Disease in Real Clinical Practice in Russia. The CHOICE-2 Program // Kardiologiia. 2016; 56 (5): 5–11.
8. Caldara G., De Simone C., Moretta G., Poscia A., Peris K. Role of personalized medication training in improving efficacy and adherence to a topical therapy in psoriatic patients // J Dermatolog Treat. 2017; 29: 1–4. DOI: 10.1080/09546634.2017.1328100.
9. Dolansky M. A., Hawkins M. A., Schaefer J. T., Sattar A., Gunstad J., Redle J. D., Josephson R., Moore S. M., Hughes J. W. Association Between Poorer Cognitive Function and Reduced Objectively Monitored Medication Adherence in Patients With Heart Failure // Circ Heart Fail. 2016; 9 (12). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 116.002475.
10. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2002; 8 (3): 448–460.
11. Seifan A., Schelke M., Obeng-Aduasare Y., Isaacson R. Early Life Epidemiology of Alzheimer's Disease — A Critical Review // Neuroepidemiology. 2015; 45 (4): 237–254.
12. Одинак М. М., Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб: ВМедА, 2006. 158 с.
13. Banks W. A., Coon A. B., Robinson S. M., Moinuddin A., Shultz J. M., Nakaoke R., Morley J. E. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier // Diabetes. 2004. 53: 1253–1260.
14. Farr S. A., Yamada K. A., Butterfield D. A., Abdul H. M., Xu L., Miller N. E., Banks W. A., Morley J. E. Obesity and Hypertriglyceridemia Produce Cognitive Impairment // Endocrinology. 2008 May; 149 (5): 2628–2636. DOI: 10.1210/en.2007–1722.
15. Huang Q., Grabner M., Sanchez R. J., Willey V. J., Cziraky M. J., Palli S. R., Power T. P. Am Health Drug Benefits. Clinical Characteristics and Unmet Need Among Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease Stratified by Statin Use. 2016; 9 (8): 434–444.
16. Halling A., Berglund J. Association of diagnosis of ischaemic heart disease, diabetes mellitus and heart failure with cognitive function in the elderly population // Eur J Gen Pract. 2006; 12 (3): 114–119.
17. Keary T., Gunstad J., Poppas A. et al. Blood pressure variability and dementia rating scale performance in older adults with cardiovascular disease // Cogn Behav Neurol. 2007; 20 (1): 73–77.
18. Stanek K. M., Gunstad J., Paul R. H., Poppas A., Jefferson A. L., Sweet L. H., Hoth K. F., Haley A. P., Forman D. E., Cohen R. A. Longitudinal cognitive performance in older adults with cardiovascular disease: evidence for improvement in heart failure. 2009 May-Jun; 24 (3): 192–197. DOI: 10.1097/JCN.0b013e31819b54de.

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

Загорский Оптико Механический Завод

141300, Московская область,
г. Сергиев Посад,
проспект Красной Армии 212 В
Телефон: +7 (495) 797-93-66,
E-mail: product@zomz.ru

Фотометр пламенный автоматический ФПА-2-01



Фотометр КФК

Лабораторные приборы:

- Фотометр КФК-01-«ЗОМЗ»
- Фотометр пламенный ФПА-2-01
 - Фотометр КФК
 - Поляриметр круговой СМ-3
 - Полярископ-поляриметр ПКС-250
 - Прибор для определения белизны муки РЗ-БПЛ-ЦМ
- Фотометр фотоэлектрический концентрации КФК-5М

Ведущий разработчик и производитель лабораторных приборов в России с 1935 года

- Более 80 лет в оптической индустрии
- Сертифицированная система менеджмента качества
 - Развитая производственная база
 - Собственное конструкторское бюро
 - Комплексное проведение НИОКР
- Сотрудничество с ведущими медицинскими НИИ
 - География продаж: Россия, СНГ, страны ЕС

Швабе
Основано в 1837 году

Холдинг «Швабе»
129366, г. Москва, Проспект Мира, д. 176
Телефон: +7 (499) 951-48-32 | E-mail: mail@shvabe.com

Реклама

Электрофизиологические корреляты результативности локальной озонотерапии при вертеброгенной патологии

Л. Г. Агасаров*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

О. С. Давьян**

Л. Ю. Тарасова*, кандидат медицинских наук

* ФГБУ НМИЦ РК МЗ РФ, Москва

** ООО «РУСМЕДДОК», Москва

Резюме. Разработка эффективных способов коррекции хронических заболеваний является одной из важных составляющих научной специальности «восстановительная медицина». Данный тезис полностью проецируется на проблему вертеброгенных заболеваний (дорсопатий), актуальность и значимость которых непреходящи. В развитие этой темы выполнена настоящая работа, посвященная сравнительному анализу применения при дорсопатиях двух вариантов локальной озонотерапии. Показано, что выполнение озонотерапии по принципам рефлексотерапии обеспечивает, в сравнительном аспекте, достижение быстро наступающего и устойчивого эффекта.

Ключевые слова: локальная озонотерапия, дорсопатия, рефлексотерапия, фармакопунктура, термография, реовазография, ультразвуковая доплерография.

Abstract. The issue of developing effective methods for correcting chronic diseases is one of the important components of the passport of scientific degree of regenerative medicine. This position is projected on the problem of dorsopathies, not transient in its relevance and significance. In the development of this issue, the present work is devoted to comparative analysis of the use of two variants of local ozone therapy in dorsopathy. It was revealed that the fulfillment of ozonotherapy according to the principles of reflexotherapy provides, in comparative aspect, achievement of rapid and sustained effect.

Keywords: local ozonotherapy, dorsopathy, reflexotherapy, biopuncture, thermography, rheovasography, dopplerography.

Разработка и внедрение эффективных способов коррекции хронических заболеваний являются одной из важнейших составляющих научной специальности «восстановительная медицина» [1, 8]. Этот тезис полностью проецируется на проблему вертеброгенных заболеваний (дорсопатий), актуальность и значимость которых непреходящи [5, 7]. Характерным отличием данных состояний является распространенность, прогрессивность течения и длительность временной нетрудоспособности. Последняя, в свою очередь, во многом объясняется устойчивостью процесса (особенно при доминировании в его структуре нейрососудистого звена) к общепринятой терапии [5, 6]. Этот факт определяет рост интереса к иным вариантам коррекции и, в первую очередь, физическим [1].

Среди подобных технологий выделяется локальная озонотерапия, поддерживаемая несколькими лечебными механизмами. В качестве примера, применение данного способа при вертеброгенных синдромах способствует улучшению состояния пациентов за счет анальгезирующего и противовоспалительного эффектов [3, 4].

Согласно стандартной методике газ вводится внутри- или подкожно в паравerteбральные и альгические локусы. При этом указанный подход в ряде своих параметрах близок к одному из методов рефлексотерапии — фармакопунктуре [2, 5]. Настоящая технология, осуществляемая инъекцией различных агентов (преимущественно медикаментов) в область точек рефлексотерапии, обеспечивает собственно рефлекторное и специфическое влияние. В этой связи нами выдвинуто предположение, что выполнение локальной озонотерапии уже по акупунктурным правилам способно повысить результативность воздействия, что и определило цель исследования.

Контингент, методы обследования и лечения

Под наблюдением находилось 90 пациентов (41 женщина и 49 мужчин) в возрасте от 27 до 55 лет, получавших амбулаторное лечение по поводу затянувшегося обострения дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне.

Методы исследования

Неврологическое обследование выполняли по известной схеме, определяя синдромальные характеристики заболевания, типологию вертебральных и экстравертебральных проявлений [6]. Подтверждением дегенеративно-дистрофических изменений в тканях позвоночника служили результаты рентгеновского и/или томографического анализа. При этом верификацию исходных данных, а также наблюдаемых динамических изменений проводили с помощью взаимодополняющих электрофизиологических методов.

Так, термографические характеристики сегментарных и отдаленных областей конкретизировали с помощью прибора «AGA-782». Уровень

¹ Контактная информация:
lev.agasarov@mail.ru

Таблица 1

Сравнительная результативность лечения в группах

Группы	Результат							
	Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я	10	33,3	11	36,6	8	26,6	1	
2-я	12	40	10	33,3	8	26,6	–	–
3-я	7	23,3	8	26,6	15	50	–	–
Критерий Пирсона χ^2	$\chi^2_{1,2} = 1,69$ ($p > 0,05$); $\chi^2_{1,3} = 10,2$ ($p < 0,05$); $\chi^2_{2,3} = 11,7$ ($p < 0,05$)							

пульсового кровенаполнения нижних конечностей определяли путем тетраполярной реовазографии (аппарат «Биосет-6001»). В ходе ультразвуковой диагностики артерий нижних конечностей лоцировали сосуды в типичных местах, используя аппарат «Acuson X300».

Методы лечения

Пациенты, путем простой рандомизации, были распределены на три группы, базовое лечение в которых включало минимальный прием медикаментов, сегментарный массаж и курс магнитотерапии (как распространенного метода) из 10 процедур, отпускаемых через день.

Помимо этого, в двух основных группах выполняли подкожные инъекции озонотерапевтической смеси. При этом в 1-й группе применяли стандартный подход, вводя газ в сегментарные и алыгические зоны, тогда как во 2-й стимулировали и другие локусы, включая акупунктурные «сосудистые» точки в области голени и стоп. Методически иглу вводили в ткани под углом в 90 градусов при концентрации озонотерапевтической смеси 2,0 мкг/мл и объеме 1 мл. В 3-й, группе контроля, использовали только базовый комплекс.

Курс обеих схем озонотерапии состоял из 10 процедур, выполняемых через день. В ходе оценки результативности терапии выделяли позиции «значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «ухудшение».

Таблица 2
Сопоставимые изменения термоасимметрии голени больных ($M \pm m$)

Группы больных	Выраженность асимметрии (Δt , °C)	
	А	Б
1-я	1,28 ± 0,10	0,78 ± 0,09*
2-я	1,28 ± 0,10	0,71 ± 0,11*
3-я	1,27 ± 0,13	1,18 ± 0,12
Примечание. А, Б — исходный и завершающий уровень показателя; * достоверность ($p < 0,05$) изменений.		

Статистический анализ базировался на данных параметрических и непараметрических методов в рамках программы Statistica for Windows v. 7.

Результаты

Выполненный неврологический анализ отразил абсолютное превалирование рефлекторных над компрессионными вертеброгенными синдромами, выявляемыми в 74 и 16 наблюдениях соответственно. В ходе оценки интенсивности боли, одного из ведущих проявлений дорсопатии, в большинстве наблюдений (58%) фиксирован ее умеренный уровень.

В 86% наблюдений, основываясь на клинических признаках, установлено превалирование вазорефлекторного компонента заболевания. Инструментальным подтверждением данного феномена служили гипертермия в пояснично-крестцовой области (Δt 1,35 ± 0,16 °C) и, напротив, гипотермия дистальных зон, преимущественно со стороны боли, при

Δt 1,3 ± 0,05 °C. Эти изменения согласовывались с показателями тетраполярной реовазографии, свидетельствующей об ограничении пульсового кровенаполнения нижних конечностей, при достоверно сниженном реографическом индексе (РИ) голени на стороне боли до 0,04 ± 0,004 Ом.

По данным ультразвуковой доплерографии значимые расстройства кровообращения прослеживались в задних большеберцовых и артериях тыла стопы, т.е. в сосудах среднего и мелкого калибра. Здесь характерным являлось падение уровня объемного кровотока, тогда как показатели линейной скорости, претерпевающие разнонаправленные изменения, являлись менее информативными. В среднем объемный кровоток в задней большеберцовой артерии со стороны поражения составил 3,9 ± 1,3 мл/мин, артерии тыла стопы — 3,0 ± 0,9 мл/мин, уступая контрольным показателям на 20% и 17% соответственно.

Таблица 3

Динамика показателей реовазограмм голени пациентов ($M \pm m$)

Группы	Показатели					
	РИ (Ом)		ДИ		ВП (с)	
	А	Б	А	Б	А	Б
1-я	0,044 ± 0,005	0,062 ± 0,006*	0,35 ± 0,05	0,37 ± 0,07	0,12 ± 0,006	0,11 ± 0,008
2-я	0,045 ± 0,006	0,062 ± 0,007*	0,35 ± 0,06	0,36 ± 0,06	0,12 ± 0,008	0,11 ± 0,01
3-я	0,044 ± 0,007	0,049 ± 0,007	0,34 ± 0,06	0,35 ± 0,08	0,12 ± 0,009	0,12 ± 0,01
Контроль	0,07 ± 0,01		0,39 ± 0,06		0,09 ± 0,007	
Примечание. А, Б — исходный и конечный уровень показателей; * достоверность (p < 0,05) сдвигов.						

Таблица 4

Динамика уровня объемного кровотока в сосудах на стороне боли

Группы	Уровень объемного кровотока в артериях, мл/мин			
	Задняя большеберцовая		Тыл стопы	
	А	Б	А	Б
1-я	3,9 ± 1,4	4,1 ± 1,3	3,1 ± 0,8	3,2 ± 0,7
2-я	4,0 ± 1,5	4,4 ± 1,5	3,1 ± 0,7	3,4 ± 0,6
3-я	3,9 ± 1,6	3,9 ± 1,4	3,0 ± 0,6	3,1 ± 0,9
Контроль	4,9 ± 1,9		3,6 ± 0,6	

Примечание. А, Б — исходный и завершающий уровень показателей.

Детализация основных проявлений вертеброгенного процесса позволила перейти к решению основной задачи исследования — сравнительной оценке предложенных лечебных технологий. При этом по завершении терапии в основных группах отмечены сопоставимые положительные результаты, достоверно превосходящие показатели группы контроля (табл. 1). Отмеченный при этом случай ухудшения в 1-й группе был, скорее всего, обусловлен особенностью протекания заболевания, а не следствием лечебного воздействия.

Терапевтическое преимущество основных групп по сравнению с базовым комплексом проявлялось в более отчетливом регрессе неврологической симптоматики и в том числе анальгетическом эффекте. В частности, в группах озонотерапии уровень боли достоверно снижался в среднем на 64%, тогда как в контрольной группе — на 45%.

Однако внутри самих групп озонотерапии прослеживались различия, касающиеся в том числе сроков достижения устойчивого эффекта, отмечаемого в 1-й группе в среднем после 7,5 инъекции газа, во 2-й группе — после 6,2. С учетом периодичности выполнения процедур через день, положительный результат наблюдался на 15-е и 12-е сутки воздействия соответственно. В основных группах разнились и показатели редукции вазорефлекторных проявлений — в 50% и 75% наблюдений. Иначе говоря, во 2-й группе, где озонотерапию выполняли по принципам акупунктуры, благоприятные сдвиги сосудистого фона прослеживались в 1,5 раза чаще.

Сдвиги электрофизиологических характеристик в целом соответствовали динамике клинических показателей. Так, у лиц, получавших озонотерапию, термоасимметрия на уровне поясницы снизилась в среднем на 45%, т. е. в пределах статистической достоверности. Напротив, в кон-

трольной группе сдвиги были не столь существенны. Сходные изменения претерпевали температурные показатели в области голени: если в основных группах уровень термоасимметрии достоверно снижался (причем во 2-й — отчетливее), то в группе контроля величины изменялись незначительно (табл. 2).

Результаты термографии были дополнены реографическими характеристиками кровенаполнения исследуемых областей. Как и следовало ожидать, в ответ на применение обеих схем озонотерапии прослеживалось улучшение показателей (РИ — достоверно) голени и стоп — в отличие от базового воздействия в группе контроля (табл. 3).

В случае ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей, как и в ходе реовазографии, подтверждено положительное влияние (недостаточно, на уровне тенденции) обеих видов локальной озонотерапии в виде снижения тонуса исследуемых артерий. Напротив, эффект базовой терапии оказался менее выраженным (табл. 4).

Таким образом, по завершении лечения установлено преимущество озонотерапии над стандартным воздействием, с известным превосходством акупунктурной схемы в плане скорости достижения эффекта и регрессе нейрососудистых сдвигов.

В ходе катamnестической оценки, выполненной через полгода, обострения дорсопатии в группе контроля были отмечены у 32% больных, тогда как в основных группах — в меньшем числе (21% и 18% соответственно), причем во 2-й группе они протекали в более «мягкой» форме.

При этом у пациентов 1-й группы и тем более 3-й клинически отмечалось усиление выраженности вазоспастических реакций, тогда как в 2-й группе положительный сосудистый эффект в целом сохранялся.

Эти данные были дополнены электрофизиологическими данными, сдвиги

которых, не будучи достоверными, отражали тем не менее основные тенденции. В частности, если во 2-й группе температурные показатели были относительно устойчивы, то в других группах прослеживалось нарастание (в среднем на 15%) термоасимметрии в дистальных отделах. Остальные корреляты претерпевали сходные изменения, отличаясь стабильностью во 2-й группе и ухудшением в двух других группах — снижением РИ голени и объемного кровотока в артериях тыла стопы в среднем на 12–16%.

Обсуждение и выводы

Отмеченные в исследовании скорость формирования и стабильность положительных сдвигов — как клинических, так и электрофизиологических, напрямую связаны с особенностями выбранных вариантов озонотерапии. При этом впервые установлено, что выполнение технологии по предложенной нами акупунктурной схеме обеспечивает, в сравнении с другими подходами, достижение быстрого и более устойчивого терапевтического эффекта. Возможное объяснение этому лежит в плоскости сложения и, не исключено, потенцирования рефлекторных и специфических механизмов данного метода. ■

Литература

1. Агасаров Л. Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с.
2. Агасаров Л. Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с.
3. Густов А. В., Конторщикова К. Н., Потехина Ю. П. Озонотерапия в неврологии. 3-е изд., доп. и перераб. Н. Новгород, 2012. 192 с.
4. Конторщикова К. Н., Перетягин С. П. Руководство по озонотерапии. Н. Новгород, 2005. 272 с.
5. Кузьмина И. В. Оптимизация рефлекторных методов воздействия при дорсопатиях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 23 с.
6. Попелянский Я. Ю. Болезни периферической нервной системы. М., 2005. 463 с.
7. Подчуфарова Е. В. Актуальные вопросы острой и хронической боли в пояснично-крестцовой области // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012, № 1. С. 27–35.
8. Радзиевский С. А., Бобровницкий И. П., Солодовникова Т. С., Агасаров Л. Г., Бокова И. А., Орехова Э. М., Кончугова Т. В., Лукьянова Т. В. Адаптивные механизмы кардио- и сосудодилаторного действия рефлексотерапии // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2013, № 1. С. 55–59.

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



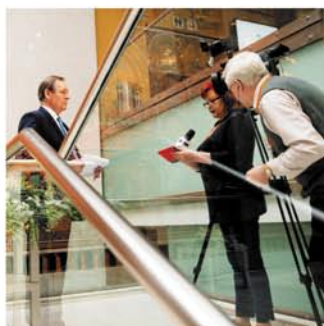
XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:
chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 01 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru

Участие в Съезде молодых терапевтов smt@chelovekilekarstvo.ru

Заявки на участие в Выставке stend@chelovekilekarstvo.ru

Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru

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

12+

Реклама



www.chelovekilekarstvo.ru

Исследование плода и плаценты при врожденных пороках развития, несовместимых с жизнью

Е. Н. Кравченко*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Коломбет*

А. Е. Любавина**, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

** БУЗОО ОДКБ, Омск

Резюме. Целью исследования было выявить структуру врожденных пороков развития плода, несовместимых с жизнью, приведших к индуцированному прерыванию беременности по медицинским показаниям, структурные изменения в последе при наличии пороков развития. Проведено рандомизированное сравнительное исследование в 2 этапа (ретроспективный и проспективный).

Ключевые слова: поздний индуцированный аборт, врожденные пороки развития плода, патоморфология плода и последа.

Abstract. The aim of the study was to reveal the structure of fatal congenital malformations of the fetus, leading to the induced interruption of pregnancy due to medical indications, structural changes in the afterbirth in the presence of malformations. The randomized comparative study was conducted in 2 stages (retrospective and prospective).

Keywords: late induced abortion, congenital malformations of the fetus, postmorphology of fetus and placenta.

Врожденные пороки развития (ВПР) плода считают важнейшей медицинской и социальной проблемой, поскольку они занимают ведущее место в структуре причин перинатальной, неонатальной и младенческой заболеваемости, смертности и инвалидности [1]. Также актуальной является проблема прерывания беременности в поздние сроки по медицинским показаниям со стороны плода, так как на ее долю приходится около 20% от общего числа аборт, а количество осложнений возрастает в 3–4 раза при прерывании беременности во втором триместре по сравнению с первым [2]. Согласно данным ВОЗ, ВПР отмечают у 4–6% детей. В России ежегодно более 50 000 детей рождаются с ВПР, число пациентов с ВПР превышает 1,5 млн человек. При наличии у плода ВПР, несовместимых с жизнью, или сочетанных пороков с неблагоприят-

ным прогнозом для жизни и здоровья, при ВПР, приводящих к стойкой потере функций вследствие тяжести и объема поражения при отсутствии методов эффективного лечения, женщине предоставляется информация о возможности искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям [3]. При отказе женщины прервать беременность из-за наличия ВПР, несовместимых с жизнью, или иных сочетанных пороков беременность ведется в соответствии с разделом I настоящего порядка. Высокие затраты на лечение, уход и реабилитацию детей с ВПР обуславливают необходимость разработки и совершенствования не только методов контроля, диагностики и профилактики ВПР у детей, но и изучения патоморфологии плода и последа [4].

В последние десятилетия интенсивно изучаются многочисленные антенатальные факторы, приводящие к повреждению нервной системы плода — внутриутробные инфекции, генетические дефекты, проблемы резус-конфликта, воздействие на плод

лекарственных веществ и целый ряд других факторов. Нередко причинами врожденных пороков развития плода и последа являются инфекционные причины: инфекционные фетопатии формируются с 16-й недели, когда происходит генерализация инфекции у плода, вследствие чего могут возникать такие пороки развития, как фиброэластоз эндокарда, поликистоз легких, микро- и гидроцефалия (ранние фетопатии) [5].

Большое количество работ посвящено методам прерывания беременности в позднем сроке по медицинским показаниям со стороны плода — врожденным порокам развития плода, реабилитации женщин после элиминации плода [6–11]. В то же время недостаточно описаны результаты патологоанатомического исследования плода и плаценты при врожденных пороках, несовместимых с жизнью. Наше исследование посвящено прерыванию беременности во втором триместре по медицинским показаниям со стороны плода. Данная публикация посвящена вопросам патоло-

¹ Контактная информация:
kravchenko.en@mail.ru

гоанатомического исследования плода и последа.

Целью данного исследования было выявить структуру врожденных пороков развития плода, несовместимых с жизнью, приведших к прерыванию беременности по медицинским показаниям, их сочетания со структурными изменениями в последе.

Материалы и методы исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск (№ 63 от 09.10.2014 г.) и выполнено на базе БУЗОО ГКПЦ, Омск. Прерывание беременности во II триместре по медицинским показаниям проводилось согласно Распоряжению Министерства здравоохранения Омской области № 308-р от 17.09.2013 г. в указанном учреждении, где был создан центр по прерыванию беременности второго триместра и женщине выдавалось заключение перинатального консилиума специалистами (акушер-гинеколог, перинатолог, неонатолог и др.). Гистологическое исследование элиминированных плодов и плацент проведено согласно рекомендациям А. П. Милованова и осуществлялось в патологоанатомическом отделении БУЗОО ОДКБ, Омск.

Основным показанием к прерыванию беременности на всех этапах являлись ВПР плода, несовместимые с жизнью. При наличии у плода ВПР, несовместимого с жизнью, или наличии сочетанных пороков с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья, при ВПР, приводящих к стойкой потере функций вследствие тяжести и объема поражения при отсутствии методов эффективного лечения, предоставлялась информация о возможности искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям. Искусственное прерывание беременности проводилось при наличии информированного добровольного согласия женщины.

На первом ретроспективном этапе (до внедрения в практику регламентирующих документов [3, 12]) проведен анализ гистологического исследования плацент после прерывания беременности у 150 женщин, которые в зависимости от метода прерывания были разделены на две группы: группу А составили 75 женщин, которым проведено прерывание беременности в поздние сроки методом трансвагинального

трансервикального амниоцентеза: амниоинфузия 10% раствором хлорида натрия. Группу Б составили 75 женщин, которым с целью прерывания беременности в поздние сроки для возбуждения и стимуляции родовой деятельности использовали гель динпростон для эндосервикального введения. Более подробно методы прерывания беременности, их эффективность и исходы описаны в наших предыдущих публикациях [13–15]. Критериями включения пациенток в группы А и Б были следующие: срок беременности 18–21 неделя 6 дней, возможность родоразрешения через естественные родовые пути и отсутствие противопоказаний к применению гипертонического раствора хлорида натрия (10% NaCl) и простагландинов. Пациентки обеих групп были идентичны по возрасту, особенностям менструальной функции, наличию экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, паритету. Все пациентки были консультированы в медико-генетическом отделе.

На втором этапе под проспективным наблюдением было 195 беременных, разделенных на две группы. Основную группу составили 98 женщин, которым проведено прерывание беременности в поздние сроки следующим комбинированным методом: мифепристон перорально и введение ламинарий в цервикальный канал. В группу сравнения были включены 97 женщин, прерывание беременности которым проводилось по схеме ВОЗ. Критерии включения в группы: пациентки, которым дано заключение консилиума врачей для прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода в сроки гестации 18–21 неделя согласно приказам МЗСР РФ № 736 от 03 декабря 2007 г. [16] и № 572н от 01.11.2012 [3].

На проспективном этапе исследования материалом для изучения послужили результаты патоморфологического исследования плодов (аутопсийного материала) и последа (макроскопическое и микроскопическое). В работе использованы антропометрические, органомерические, гистологические методы. С целью уточнения гестационного возраста плода и дополнительных скрытых аномалий развития в соответствии с имеющимися стандартами использовали антропометрические и органомерические исследования [17–20]. Гистологические исследования органов плода, плодных

оболочек, пуповины и плаценты проводили на парафиновых срезах, изготовленных по общепринятой методике и окрашенных гематоксилином и эозином, а также избирательно пикрофуксином по методу Ван Гизона. Для гистологического исследования предварительно материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, после промывки и стандартной проводки заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Элементы соединительной ткани определяли пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Методы гистологического исследования выполнялись по прописям, изложенным в классических руководствах по гистологической технике и гистохимии. Обследование элиминированных плодов включало тщательную визуальную оценку имеющихся стигм эмбриогенеза, врожденных пороков. Для гистологического исследования отбирали фрагменты органов с целью изучения их гистоархитектоники [17].

Использовался способ статистической обработки результатов по критерию t таблиц Стьюдента, позволяющий вычислить степень достоверности различий при небольшом числе наблюдений. Перед каждым вычислением достоверности различий между количественными признаками, а также для выбора критерия корреляции оценивали нормальность их распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. В случае ненормального распределения количественных признаков или неравенстве дисперсий применялся U -критерий Манна–Уитни. Для факторов, имеющих биномиальное распределение, дополнительно были рассчитаны 95% доверительные интервалы.

Результаты исследования

Пациентки всех групп были идентичны по возрасту, особенностям менструальной функции, наличию экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, паритету. Эффективность прерывания беременности в поздние сроки методом амниоцентеза составила 93,3%, при применении простагландинов — 92%, на проспективном этапе не имела достоверных различий и составила 99,0% в основной группе и 96,9% — в группе сравнения.

В структуре выявленных ВПР плода на первом месте в основной группе были врожденные пороки сердечно-сосудистой системы (34 наблюдения —

Таблица 1

Врожденные пороки развития плода, выявленные у элиминированных плодов при патологоанатомическом исследовании

Группы пациенток	Врожденные пороки развития плода					
	Сердечно-сосудистой системы	ЦНС	Множественные пороки развития	Мочевыводящей системы	Опорно-двигательного аппарата	Другие
Основная (n = 98)	34 (34,7%)	29 (29,6%)	13 (13,3%)	9 (9,2%)	7 (7,1%)	6 (6,1%)
Сравнения (n = 97)	32 (33,0%)	30 (30,9%)	15 (15,5%)	10 (10,3%)	8 (8,2%)	2 (2,1%)
P	0,920	0,962	0,815	0,981	1,000	0,285

Примечание. Для статистической обработки данных использовался критерий хи-квадрат, принят критический уровень значимости, равный 0,05.

Таблица 2

Варианты строения пуповины при патологоанатомическом исследовании у элиминированных плодов

Группы пациенток	Признаки строения пуповины и плаценты						
	Тощая пуповина	Ложные узлы пуповины	Истинные узлы пуповины	Оболочечное приращение пуповины	Гипо- и гиперизвитая пуповина	Единственная пупочная артерия	Гематома пуповины
Основная (n = 98)	19 (19,4%)	16 (16,3%)	14 (14,2%)	12 (12,2%)	8 (8,2%)	6 (6,1%)	1 (1,0%)
Сравнения (n = 97)	21 (21,6%)	17 (17,5%)	15 (15,5%)	9 (9,3%)	7 (7,2%)	4 (4,1%)	2 (2,1%)
P	0,831	0,974	0,976	0,662	0,984	0,758	0,993

Примечание. Для статистической обработки данных использовался критерий хи-квадрат, принят критический уровень значимости, равный 0,05.

34,7%), на втором — пороки центральной нервной системы (ЦНС) (29 наблюдений — 29,6%), на третьем — множественные пороки развития (13—13,3%), на четвертом — пороки мочевыводящей системы (9—9,2%) (табл. 1). В остальных наблюдениях выявлены ВПР опорно-двигательного аппарата (7—7,1%) и другие (6—6,1%): кожи и мышц, желудочно-кишечного тракта, легких, шеи и лица, прочие. В группе сравнения на первом месте также были врожденные пороки сердечно-сосудистой системы (32 наблюдения — 33,0%), на втором — пороки ЦНС (30 наблюдений — 30,9%), на третьем — множественные пороки развития (15—15,5%), на четвертом — пороки мочевыводящей системы (10—10,3%). В остальных наблюдениях выявлены ВПР опорно-двигательного аппарата (8—8,2%) и другие (2—2,1%): кожи и мышц, желудочно-кишечного тракта, легких, шеи и лица, прочие.

Среди пороков сердечно-сосудистой системы в обеих группах чаще наблюдались транспозиция магистральных сосудов, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, общий артериовенозный канал, тетрада Фалло, сочетанные пороки сердца, аномалии Эбштейна, гипоплазия левого отдела, прочие врожденные пороки сердечно-сосудистой системы.

В структуре пороков ЦНС чаще наблюдалась гидроцефалия, анем-

цефалия, синдром Арнольда—Киари и Денди—Уокера, микроцефалия, агенезия мозолистого тела, акrania, spina bifida (спинномозговая грыжа). Гидроцефалия — заболевание, характеризующееся избыточным накоплением цереброспинальной жидкости в желудочках и подболоочечных пространствах головного мозга, сопровождающееся их расширением и атрофией мозгового вещества.

В ходе ретроспективной оценки исследования последов в группе А в подавляющем большинстве наблюдений (78,7%) определялись серозно-гнойный и гнойно-некротический децидуит и лишь в небольшом проценте случаев (21,3%) наблюдался серозный децидуит. Также в этой группе отмечалось наличие дисциркуляторных нарушений (выраженный отек стромы ворсин, тромбоз межворсинчатого пространства, ретроплацентарные гематомы). В группе Б серозный париетальный децидуит определялся в большинстве случаев (54,7%), воспалительные изменения не определялись в 38,7% наблюдений, серозно-гнойный париетальный децидуит обнаружен в 6,6% случаев.

На ретроспективном этапе при исследовании последа в большей степени были обнаружены патологическое строение и пороки развития пуповины, чем в плаценте. Так, на первом

месте среди признаков патологического строения пуповины была тощая пуповина: 19 наблюдений в основной группе (19,4%) и 21 (21,6%) в группе сравнения (табл. 2). На втором месте определялись ложные узлы пуповины: 16 (16,3%) и 17 (17,5%) соответственно исследуемым группам, на третьем месте — истинные узлы пуповины: 14 (14,2%) и 15 (15,5%). Нередко в структуре патологических вариантов строения пуповины было оболочечное приращение пуповины: 12 (12,2%) и 9 (9,3%) соответственно. Реже были выявлены гипо- и гиперизвитая пуповина: 8 (8,2%) и 7 (7,2%) соответственно исследуемым группам; единственная артерия пуповины: 6 (6,1%) и 4 (4,1%); гематома пуповины: 1 (1,0%) в основной группе и 2 (2,1%) в группе сравнения. Всего при исследовании нарушения строения пуповины были выявлены в 76 случаях основной группы и в 75 — группы сравнения, в целом в исследовании — в 77,4% наблюдениях.

При гистологическом исследовании плаценты отмечалась относительная сохранность амниально-го эпителия, полнокровие сосудов и незначительные воспалительные изменения (23 наблюдения — 23,5% в основной группе и 29—30,0% в группе сравнения). Серозный париетальный децидуит определялся в 17,3% наблюдений основной группы и 16,5%

группы сравнения. Такие скудные изменения в плаценте, выявленные при исследовании, свидетельствуют о том, что ВПР плода, несовместимые с жизнью, чаще сочетаются с патологией строения пуповины, чем с нарушениями строения и пороками развития плаценты. Также относительная сохранность амниального эпителия, полнокровие сосудов и незначительные воспалительные изменения указывают на то, что прерывание беременности проводилось современным медикаментозным способом, который имитирует спонтанную сократительную деятельность матки и не вызывает грубых изменений в плаценте.

Таким образом, в структуре выявленных ВПР плода, несовместимых с жизнью, в исследуемых группах на первом месте были врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, на втором — пороки ЦНС, на третьем — множественные пороки развития, на четвертом — пороки мочевыводящей системы. В остальных наблюдениях выявлены ВПР опорно-двигательного аппарата и другие: желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, шеи и лица, прочие.

При гистологическом исследовании плаценты ретроспективного этапа (до внедрения в акушерскую практику современных методов производства позднего индуцированного аборта) при проведении амниоинфузии гипертоническим раствором в подавляющем большинстве определялись серозно-гнойный и гнойно-некротический мембранит, при применении динопростона чаще наблюдался серозный париетальный децидуит. После внедрения в работу акушерско-гинекологической службы регламентирующего Приказа 572н при гистологическом исследовании плаценты у пациенток второго этапа обеих групп отмечалась относительная сохранность амниального эпителия, полнокровие сосудов и незначительные воспалительные изменения.

При исследовании последа чаще встречались пороки развития пуповины, чем плаценты. На первом месте среди признаков патологического строения пуповины была тощая пуповина, на втором месте — ложные узлы пуповины, на третьем — истинные узлы. Реже определялось оболочечное прикрепление пуповины. Значительно реже были выявлены гипо- и гипериз-

витая пуповина, единственная пупочная артерия; гематома пуповины. При гистологическом исследовании плаценты отмечалась относительная сохранность амниального эпителия, полнокровие сосудов и незначительные воспалительные изменения. Скудные изменения в плаценте (в сравнении с изменениями в пуповине), выявленные при исследовании, свидетельствуют о том, что врожденные пороки развития плода, несовместимые с жизнью, чаще сочетаются с патологией строения пуповины, чем с плацентарными пороками. Также относительная сохранность амниального эпителия, полнокровие сосудов и незначительные воспалительные изменения указывают на то, что прерывание беременности проводилось современным медикаментозным способом, который имитирует спонтанную сократительную деятельность матки и не вызывает грубых изменений в плаценте. ■

Литература

1. Филипов О. С., Токова З. З., Гата А. С., Кузмин А. А., Гудимова В. В. Аборт: особенности статистики в Федеральных округах России // Гинекология. 2016. Т. 18. № 1. С. 92–96.
2. Краснопольский В. К., Мельник Т. Н., Серова О. Ф. Безопасный аборт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 48 с.
3. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
4. Акушерство. Национальное руководство / Ред. Э. К. Айламазян и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1197 с.
5. Кузьмин В. Н., Арсланян К. Н., Харченко Э. И. Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции // Лечащий Врач. 2016. № 3. С. 44.
6. Дикке Г. Б., Хамошина М. Б. Контраверсии безопасного и небезопасного аборта // Доктор. Ру. 2014. Т. 8. № 96. С. 73–77.
7. Кравченко Е. Н., Коломбет Е. В. Реабилитация женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода // Лечащий Врач. 2016. № 8. С. 60.
8. Радзинский В. Е. Медикаментозный аборт в различные сроки беременности. Рук-во по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. Е. Радзинского, 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
9. American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG). A clinician's guide to medical and surgical abortion. NAF's textbook; 2012. Available at: <http://www.prochoice.org>.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The care of women requesting induced abortion. London (England): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2011. Nov. 130 p. (Evidence-based Clinical Guideline; no. 7). Available at: <http://www.rcog.org.uk>.
11. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. 2 nd ed. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research; 2012. Available at: <http://www.who.int/>.
12. Медикаментозное прерывание беременности. Клинические рекомендации МЗ РФ (протокол лечения) № 15–4/10/2–6120 от 15 октября 2015 г. 34 с.
13. Коломбет Е. В., Кравченко Е. Н., Сабитова Н. Л., Цыганкова О. Ю., Безнощенко А. Б., Яминова Д. М., Андрюшкин В. Б. Способ прерывания беременности в поздние сроки беременности по медицинским показаниям. Патент на изобретение № 2580165 от 3.04.2015 г. Опубликовано: 10.04.2016 г. Бюллетень № 10.
14. Кравченко Е. Н., Коломбет Е. В. Эффективность современных методов прерывания беременности в поздние сроки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. 3. С. 64–68.
15. Кравченко Е. Н., Коломбет Е. В. Поздний индуцированный аборт при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью // Гинекология. 2016. Т. 18. № 5. С. 44–49.
16. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности».
17. Милованов А. П. Патология системы мать—плацента—плод: руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 447 с.
18. Гагаев Ч. Патология пуповины / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР, 2011, 96 с.
19. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности (руководство для врачей) / Под ред. А. П. Милованова, О. Ф. Серовой. М.: Студия МДВ. 2011. 216 с.
20. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности при нормальной и осложненной беременности / Под ред. В. Е. Радзинского, А. П. Милованова. М.: МИА, 2004. 393 с.

Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения

А. С. Кошурникова
Е. В. Лукина¹

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

Резюме. В статье представлены современные данные об основных факторах риска формирования ожирения и тесно ассоциированного с ним метаболического синдрома в детском возрасте, о частоте диагностики симптомокомплекса у детей и его клинических вариантах, основные направления лечебно-профилактических мероприятий и возможности медикаментозной терапии.

Ключевые слова: дети, ожирение, метаболический синдром.

Abstract. The article represents modern data on the key risk factors of obesity formation and metabolic syndrome which is closely associated with it in childhood, on frequency of symptom complex diagnostics in children and its clinical variants, main directions of therapeutic and preventive measures and possibilities of drug therapy.

Keywords: children, obesity, metabolic syndrome.

Ожирение является одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения. При этом растет и частота диагностики метаболического синдрома (МС) — комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). На сегодняшний день в него включены: ИР, абдоминальное ожирение (АО), СД 2-го типа и другие нарушения толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), нарушения фибринолитической активности крови, гиперандрогения и синдром поликистозных яичников у женщин, гипоандрогения у мужчин, гиперурикемия, микроальбуминурия, ночное обструктивное апноэ и пр., причем перечень патологических состояний, объединенных этим термином, неуклонно растет [1, 2]. В связи с тем, что клиническая манифестация компонентов симптомокомплекса

имеет место уже в детском возрасте, МС признается актуальной педиатрической проблемой. По данным различных источников он диагностируется у 30–50% подростков с ожирением [3–6].

До настоящего времени единых критериев, позволяющих диагностировать МС в детском возрасте, не разработано. Одной из наиболее универсальных классификаций, предложенной для использования в педиатрической практике, является классификация Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) (2007) [7]. Согласно ей МС диагностируется у подростков 10–16 лет при наличии АО (окружность талии (ОТ) ≥ 90 перцентили), в сочетании с не менее чем двумя из следующих признаков:

- уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л;
- повышение артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или выявленный СД 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена.

Так, по результатам исследования Т.А. Боковой [8] МС по критериям IDF (2007) диагностируется у 49%

детей с ожирением, 77% из них — подростки 12–16 лет. У мальчиков МС регистрируется чаще, чем у девочек (61% и 39% соответственно). У 54% больных выявляется неполный вариант МС — сочетание АО с двумя дополнительными компонентами (повышение АД, и/или повышение глюкозы натощак, и/или повышение ТГ, и/или снижение ХС ЛПВП), тогда как у 33% детей регистрируется комбинация четырех, а у 13% детей — всех пяти компонентов МС.

На основании проведенной интегральной оценки факторов риска формирования МС в детском возрасте выделен ряд наиболее значимых генетических, физиологических и социально-экономических факторов [9] (табл.).

Согласно представленным данным к наиболее значимым неуправляемым (трудноуправляемым) факторам риска МС относятся: абдоминальный (висцеральный) тип ожирения, ИР, гипергликемия, гипертриглицеридемия, а также снижение уровня ХС ЛПВП и гиперурикемия. Наиболее значимыми среди управляемых (условно управляемых) факторов являются: наличие у ребенка высокой степени ожирения (ИМТ более 30 кг/м^2) и длительность заболевания 5 и более лет, низкий (менее 2500 г) вес при рождении, нарушение пищевого поведения, проявляющееся в виде «синдро-

ма ночной еды», наличие заболеваний гепатобилиарной системы (НАЖБП, билиарный сладж, холестероз желчного пузыря), а также ожирение у обоих родителей или у матери, наличие СД 2-го типа или гипертонической болезни у матери, а также СД 2-го типа у бабушки по материнской линии.

Научный взгляд на патогенез МС до настоящего времени остается неоднозначным. Хотя и доказана тесная взаимосвязь между ожирением и ИР, вызывает споры вопрос, что из них первично [10, 11]. По мнению одних авторов, в основе развития гормонально-метаболических нарушений лежит наследственная предрасположенность к ИР. Согласно гипотезе V. Neel об «экономном генотипе» («thrifty genotype»), выдвинутой еще в 1962 г. [12], ИР — это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Ее реализация в условиях избыточного питания и низкой физической активности способствует блокированию инсулиновых рецепторов, замедлению липолитических процессов и депонированию жировой тканью экзогенных жиров, что в конечном итоге приводит к ожирению. Другие авторы выдвигают на передний план висцеральное ожирение [13–15]. Адипоциты висцеральной жировой ткани наряду со свободными жирными кислотами, которые не только затрудняют связывание инсулина с рецепторами, но и нарушают передачу сигнала от рецептора в клетки, продуцируют адипоцитокينات — фактор некроза опухоли (ФНО- α), тканевый фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), интерлейкин-6 (ИЛ-6), резистин, адипонектин, лептин, индуцибельную NO-синтазу и пр., которые также влияют на чувствительность тканей к инсулину и способствуют прогрессированию ИР.

Несмотря на то, что ожирение, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена являются наиболее изученными заболеваниями, ассоциированными с МС у детей, в последние годы уделяется большое внимание исследованию функционального состояния органов пищеварения, в частности печени и поджелудочной железы, представляющих не менее важные патогенетические и клинические составляющие данного синдрома.

Доказано, что практически каждый компонент МС у взрослых сопровож-

дается вторичным поражением печени по типу НАЖБП [1, 16, 17]. Если ее средняя распространенность в популяции составляет 10–40%, то среди людей с избыточной массой тела она достигает 74–100%. При этом у 20–47% обследованных диагностируется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). По данным отечественных и зарубежных авторов НАЖБП диагностируется и у 68–70% детей с ожирением и МС, причем в стадии НАСГ — в 22–27% случаев [18–20].

В современной литературе представлены данные о том, что у взрослых людей с избыточной массой тела с высокой частотой диагностируется аналогичное жировому гепатозу поражение поджелудочной железы — стеатоз поджелудочной железы (СПЖ) [21]. При этом показано, что и у абсолютного большинства детей с ожирением также выявляются характерные изменения поджелудочной железы, причем наиболее выраженные структурные и функциональные расстройства диагностируются у больных с МС [22, 23].

Следует отметить, что традиционно в педиатрической практике принято обращать внимание на биомедицинские аспекты заболевания — клинические и метаболические параметры, характеризующие состояние больного и отражающие результаты лечения. При этом хронические заболевания, к которым относится ожирение, как правило, ограничивают социальную адаптацию ребенка за счет нарушения личностно-средового воздействия и изменения системы отношений личности. Представлены единичные исследования, посвященные данной проблеме. Так, оценка качества жизни детей с ожирением, осложненным МС, проведенная с помощью одномоментного исследования (анкетирования) по опроснику SF-36 (MOS 36-item Short-Form Health Survey) [24], показала, что большинство подростков, несмотря на наличиеотягощенного преморбидного фона, считают качество своей жизни высоким, а их жизненная активность и уровень психического здоровья при этом снижены умеренно, а основными факторами, оказывающими наибольшее влияние на различные сферы жизнедеятельности, являются физические проблемы, ограничивающие выполнение ежедневных обязанностей, и связанное с этим снижение социальной активности. Полученные данные рассматриваются с позиций важных критериев эффек-

тивности лечебно-профилактических мероприятий в детском возрасте, поскольку отношение ребенка к своей болезни влияет на ее течение и его приверженность к лечению. Недооценка тяжести состояния собственного здоровья, обусловленная отсутствием четкой клинической симптоматики развивающихся симптомов и их прогрессирующим течением, затрудняет своевременную диагностику и снижает качество терапии.

Определенные сложности связаны с профилактикой и лечением заболеваний обменного характера в детском возрасте. Спектр лекарственных средств, используемых для коррекции нарушений липидного и углеводного обмена у детей, ограничен. Кроме того, фармакологические препараты в большей степени используются как дополнение, а не альтернатива изменениям режима питания и физической активности. Основным подходом к лечению ожирения и МС является широкое использование немедикаментозных средств, направленных на уменьшение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, повышение физической активности. Важными составляющими являются мотивация и поддержка не только со стороны врача-специалиста, но и со стороны близких — родителей, друзей и пр. Необходимо соблюдать принципы сбалансированного субкалорийного питания — диета должна содержать достаточное количество белков, микроэлементов и витаминов. Следует ограничить потребление жиров, преимущественно животного происхождения, легкоусвояемых углеводов и поваренной соли. Рекомендуется 5-разовый прием пищи: на завтрак должно приходиться 25–30% суточного калоража, на обед — 35–40%, на ужин — 10–15%. Второй завтрак и полдник должны укладываться в 10%. Пищу дают в отварном, тушеном или запеченном виде. Рацион составляется с учетом «пищевой пирамиды»: чувство насыщения обеспечивают продукты, употребляемые без ограничения (нежирное мясо, рыба, свежие овощи и др.), потребность в сладком — ягоды, фрукты. Важно устранить привычку есть на ночь (прекращать прием пищи за 2 часа до сна) и «на ходу» — бутерброды, чипсы, сухарики и пр. Большое значение придается пищевым волокнам. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диетологов (American Dietetic

Таблица

Интегральная оценка факторов риска МС у детей

Фактор риска	RR (относительный риск)	EF, % (этиологическая доля)	Ранговое место
Абдоминальное ожирение	4,77	79,0	1
Инсулинорезистентность	4,04	75,2	2
Ожирение у обоих родителей	3,20	68,8	3
Гипергликемия	3,18	68,6	4
Ожирение у матери	3,10	67,7	5
ИМТ более 30 кг/м ²	2,70	63,0	6
Повышение ТГ	2,60	61,5	7
НАЖБП	2,60	61,5	7
Снижение ХС ЛПВП	2,40	60,0	8
Повышение АЛТ	2,10	52,4	9
СД 2-го типа у матери	1,90	47,4	10
Вес при рождении < 2500 г	1,90	47,4	10
Повышение МК	1,85	45,9	11
Увеличение щитовидной железы	1,75	42,9	12
Желчнокаменная болезнь	1,75	42,9	12
Длительность ожирения > 5 лет	1,74	42,5	13
Сахарный диабет 2-го типа у бабушки по материнской линии	1,71	41,5	14
Холестероз желчного пузыря	1,67	40,1	15
Гипертоническая болезнь у матери	1,52	34,2	16
Синдром ночной еды	1,52	34,2	16
Подростковый возраст 12–16 лет	1,50	33,3	17

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; МК — мочевая кислота.

Association, ADA) необходимое потребление ребенком пищевых волокон должно составлять (в граммах): возраст ребенка + 5. Для снижения веса можно рекомендовать еженедельные разгрузочные дни, особенно коллективные (семейные), которые могут быть кефирными, творожными, мясо-овощными, рыбоовощными. Строго противопоказано голодание, так как оно провоцирует стресс и усугубляет метаболические нарушения. Большое значение имеет лечебная физкультура. Рекомендуются танцы, плавание, водная аэробика, катание на велосипеде, лыжах, а также обычная утренняя зарядка, прогулки и туризм. Не показаны занятия тяжелой атлетикой, боксом, участия в кроссах и соревнованиях. Наиболее эффективными являются регулярные, длительные (не менее 1 часа) низкоинтенсивные, несиловые тренировки. Не утрачивают своего значения физиопроцедуры — контрастный душ, гидромассаж и пр. В качестве гипохолестеринемических средств у взрослых широко используются препараты различных фармакологических групп: статины, дериваты фибровой кислоты, никотиновая кислота и ее производные и пр. Однако применение большинства препаратов этой группы ограничено возрастными рамками.

С целью коррекции гипертриглицеридемии у детей возможно применение средств на основе α -липоевой кислоты, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Для коррекции пищевого поведения возможно назначение в индивидуальном порядке детям старшего возраста ингибитора активности липазы (орлистат). Для повышения чувствительности к инсулину назначаются бигуаниды (метформин), которые снижают глюконеогенез, тормозят всасывание глюкозы в кишечнике, повышают чувствительность тканей к инсулину и снижают ИР. Патогенетически обосновано назначение гепатотропных средств, нормализующих функциональное состояние печени, — препаратов урсодезоксихолевой кислоты, расторопши, артишока, и средств, оказывающих положительное влияние на микробиocenоз кишечника (пищевые волокна, пре-, пробиотики). Широко применяются витаминно-минеральные комплексы с содержанием цинка, хрома, таурина и пр., антиоксиданты (витамин Е, коэнзим Q₁₀ и др.), энерготропные средства (L-карнитин). Целесообразно проведение коррекции вегетативных нарушений, нормализации внутричерепного давления. Показан регулярный контроль АД. При выборе антигипертензивных средств преимущество следует отдавать ингибиторам АПФ, а также метаболически нейтральным тиазидным диуретикам.

Представлены результаты изучения эффективности комплекса лечебно-профилактических мероприятий, рассчитанного на 12 мес, который включал мотивационное обучение, различные способы медикаментозной и немедикаментозной коррекции [25].

Динамическое наблюдение за 51 больным, из которых 31 ребенок с ожирением, осложненным МС, и 20 детей с ожирением без МС, показало его эффективность в виде снижения и/или стабилизации массы тела, улучшения клинических и лабораторных показателей у 88% детей с МС и всех детей (100%) с ожирением без признаков МС. В то же время у всех детей с МС (100%) и 89% детей с ожирением без МС, не получавших комплексной терапии и не находящихся под медицинским наблюдением, положительная динамика отсутствовала, причем у 3 детей при обследовании через 12 мес выявлены характерные изменения гормонально-метаболического профиля, позволившие диагностировать МС.

В последние годы все чаще обсуждаются возможности хирургического лечения. Бывают особо тяжелые случаи течения заболевания (морбидное ожирение с ИМТ 35 кг/м² и более или состояния, вызванные его осложнениями, угрожающими жизни), когда появляется необходимость оперативного вмешательства. Лечение ожирения при помощи бариатрических операций еще совершенствуется, но уже сейчас врачи практикуют более 40 видов вмешательств, помогающих устранить последствия ожирения, в том числе и у детей подросткового возраста. ■

Литература

1. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. 181 с.
2. Метаболический синдром / Под ред. Г. Е. Ройтберга. М.: Медпресс-информ. 2007. 223 с.
3. Бокова Т. А., Урсова Н. И. Медико-социальные аспекты метаболического синдрома у детей // Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2010; 1: 48–50.
4. Леонтьева И. В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы // Педиатрия. 2010; 89 (2): 146–150.

5. Щербакова М. Ю., Синицын П. А. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом // Педиатрия. 2010; 89 (3): 123–127.
6. Ровда Ю. И., Миняйлова Н. Н., Казакова Л. М. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. 2010; 89 (4): 111–115.
7. Zimmet P., Alberti G. M., Kaufman F., Tajima N., Silin M., Arslanian S., Wong G., Bennett P., Shaw J., Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus // Diabetes Voice. 2007; 52 (4): 29–32.
8. Бокова Т. А. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // Consilium medicum. 2015; 2: 13–16.
9. Бокова Т. А. Факторы риска формирования ожирения и метаболического синдрома у детей // Врач. 2016; 8: 5–7.
10. Балыкова Л. А., Солдатов О. М. Метаболический синдром у детей и подростков // Педиатрия. 2010; 89 (3): 127–134.
11. Метаболический синдром у детей и подростков / Под ред. Л. В. Козловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 96 с.
12. Neel V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by progress? // Am. J. Hum. Genet. 1962; 14: 352–362.
13. Гурина А. Е., Микаелян Н. П., Кулаева И. О., Микаелян А. В. и др. Взаимосвязь между активностью инсулиновых рецепторов и АТФ крови на фоне дислипидемии у детей при сахарном диабете // Фундаментальные исследования. 2013; 12 (1): 30–34.
14. Desruisseaux M. S., Nagajyothi O. A., Trujillo M. E. Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease // Infection and Immunity. 2007; 75 (3): 1066–1078.
15. Calcaterra V., Amici M. D., Klersy C., Torre C. et al. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents // Acta Biomed. 2009; 80: 117–123.
16. Красильникова Е. И., Быстрова А. А. Синдром инсулинорезистентности и печень // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011; 2: 24–30.
17. Цуканов В. Н., Тонких Ю. А., Каспаров Э. Р. Неалкогольная болезнь печени у взрослого населения России (распространенность и факторы риска) // Врач. 2010; 9: 1–4.
18. Бокова Т. А. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у детей с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 125 (1): 14–20.
19. Бокова Т. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клиничко-патогенетические взаимосвязи // Лечащий Врач. 2014; 5: 64–69.
20. Fu J. F., Shi H. B., Liu L. R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? // World J. Gastroenterol. 2011; 14 (17): 735–742.
21. Ивашкин В. Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 16 (4): 32–37.
22. Алешина Е. И., Гурова М. М., Новикова В. П., Комиссарова М. Ю. и др. Состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме у детей // Лечащий Врач. 2011; 7: 36–41.
23. Бокова Т. А., Лебедева А. В. Особенности морфофункционального состояния поджелудочной железы у детей с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 1: 23–27.
24. Бокова Т. А. Качество жизни подростков с ожирением, осложненным метаболическим синдромом // Лечащий Врач. 2016; 6: 26–28.
25. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей: особенности формирования и клинического течения, подходы к диагностике, профилактике и лечению. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2014. 48 с.
26. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей / Под ред. Новиковой В. П., Гуровой М. М. СПб: СпецЛит, 2016. 302 с.



ФАСТ ТРАК
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ НАУЧНОЕ
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

III КОНФЕРЕНЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО НАУЧНОГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ФАСТ ТРАК

9-10 НОЯБРЯ 2017

Конгресс Центр ПМГМУ имени И.М. Сеченова,
Москва, ул. Трубецкая, д. 8

ОРГАНИЗАТОР



ПРИ УЧАСТИИ



ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР



www.fast-track2017.ru

Реклама 16+

Роль молекулярной генетики в персонификации оказания помощи при нарушениях формирования пола у детей

И. Л. Никитина*,¹, доктор медицинских наук

Е. К. Кудряшова*

Р. Т. Батрутдинов**

А. А. Костарева*, кандидат медицинских наук

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

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

Резюме. Нарушения формирования пола (НФП) относятся к врожденной патологии развития, при которой имеет место несоответствие генетического, гонадного, фенотипического и психологического пола. В статье представлены клинические примеры фенотипически очень похожих пациентов — детей раннего возраста, которым на основании проведенного молекулярно-генетического обследования был корректно установлен этиологический диагноз НФП и спланирована персонифицированная тактика в отношении паспортного пола и ассоциированных медицинских и психологических манипуляций, необходимых для повышения качества жизни.

Ключевые слова: нарушение формирования пола, дети, сиквенс нового поколения, гены.

Abstract. Sex formation disorders (SFD) are related to congenital pathology of development, in which there is inconsistency between genetic, gonadal, phenotypic and psychological sex. The article gives clinical cases of phenotypically very similar patients — children of early age, who, on the basis of genetic and molecular study, were correctly diagnosed with SFD, and personified strategy in respect of «passport» sex and associated medical and psychological manipulations necessary to improve their quality of life, was planned.

Keywords: disorder of sex development, children, next generation sequencing, genes.

Актуальным вопросом современной эндокринологии и медицинской генетики является изучение молекулярных, нейроэндокринных и психологических основ функционирования репродуктивной системы и полового развития детей и подростков. Нарушения формирования пола (НФП) относятся к врожденной патологии развития, при которой имеет место несоответствие генетического, гонадного, фенотипического и психологического пола [1]. По данным разных авторов, частота данной патологии составляет около 1% в популяции [2]. Физиологически процессы анатомического формирования

пола, происходящие на ранних этапах эмбриогенеза, представлены двумя основными этапами: этап сексуальной детерминации, когда под влиянием экспрессии группы генов происходит трансформация первичной бипотенциальной гонады в яичник или тестикул, и этап сексуальной дифференцировки, определяющий дальнейшее развитие внутренних и наружных гениталий под влиянием продуктов функциональной деятельности гонад — половых гормонов. В настоящее время выделяют три основных группы НФП: хромосомное НФП, а также НФП с кариотипом 46XX и 46XY. Несоответствие генетического, гонадного и анатомического пола при наличии У-хромосомы в кариотипе может быть следствием дисгенезии гонад, нарушения биосинтеза или действия половых стероидов на уровне специфических рецепторов,

а также овотестикулярного варианта НФП. При вариантах с женским кариотипом неопределенность пола связана с гиперандрогемией в первые месяцы внутриутробного развития, что чаще всего обусловлено врожденной гиперплазией коры надпочечников. Несмотря на большое разнообразие нозологических вариантов НФП, данную патологию объединяет факт наличия не только медицинских, но и психологических, социальных аспектов проблемы, риск, при некоторых формах, urgentных состояний, канцерогенеза, нарушений развития в пубертате и фертильности во взрослом возрасте, высокая вероятность гендерной дисфории и психологического дистресса, необходимость семейного генетического консультирования и в целом длительного, практически пожизненного, профессионального

¹ Контактная информация:
nikitina0901@gmail.com

сопровождения лиц, имеющих нарушения половой дифференцировки [2–4]. В соответствии с обозначенным кругом проблем, оказание помощи пациентам с НФП должно быть адекватно спланировано, носить последовательный характер и осуществляться мультидисциплинарной группой специалистов [5]. Основные этапы данного процесса включают установление нозологического варианта НФП, прогнозирование функциональных возможностей гонад, половой дифференцировки мозга и самоидентификации, на основании чего осуществляется присвоение гражданского, или паспортного, пола, который не всегда может совпадать с генетическим. В соответствии с выбранным полом проводится хирургическая коррекция гениталий, осуществляется мониторинг онкологического риска, воспитание и психологическая адаптация в данном поле, назначение соответствующей заместительной терапии половыми гормонами и, при возможности, реализация потенциала фертильности. Однако если при некоторых нозологических вариантах НФП решение всех вышеобозначенных вопросов не составляет больших трудностей, то при ряде других как диагностика, так и прогнозирование развития в присвоенном поле, равно как и собственно выбор пола представляются весьма проблемными. В первую очередь речь идет о корректной диагностике этиологического варианта НФП, от которой часто зависит принятие всех последующих решений. Учитывая тот факт, что внешние проявления при разных вариантах НФП могут быть очень схожими, а комплекс рутинных лабораторных обследований не всегда позволяет окончательно завершить диагностику, возможны ошибки на ранних этапах, с которыми могут быть ассоциированы неверное присвоение паспортного пола и, соответственно, неверная дальнейшая тактика, которая ведет к несогласию с присвоенным полом у повзрослевших пациентов, ассоциированному у части из них с драматическими последствиями вплоть до суицидальных решений.

Использование в последние годы в клинической практике методов генетического обследования и понимание молекулярно-генетических механизмов НФП дало возможности совершенствования диагностики дан-

ной патологии, изучения корреляций «фенотип/генотип», что существенно помогает в осуществлении персонализированного подхода к тактике ведения пациентов с НФП.

В качестве примера можно привести следующий: пациенты генетически мужского пола с кариотипом 46XY могут иметь выраженную недостаточность маскулинизации и по внешнему виду наружных гениталий, т. е. по фенотипическим признакам, быть отнесены к женскому полу. При этом, несмотря на очевидную схожесть следствий, причины данного состояния могут быть принципиально различными — полный гонадный дисгенез, дефекты стероидогенеза (дефицит ферментов 17-альфа-гидроксилазы, 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (HSD17B3)), периферические варианты (дефицит 5-альфа-редуктазы, резистентность рецептора к андрогенам). В возрасте спонтанного пубертата при некоторых формах (дефицит ферментов HSD17B3, 5-альфа-редуктазы) вследствие альтернативного пути стероидогенеза возможна спонтанная вирилизация, что определяет перспективы развития при данной патологии в мужском паспортном поле, в то время как при других вариантах НФП вирилизация невозможна и единственно возможным является женский паспортный пол. Однако на ранних этапах развития ребенка лишь на основании фенотипических признаков возможны диагностические ошибки в выборе пола, что влечет впоследствии половую дисфорию и психосоциальный дискомфорт у повзрослевших пациентов. Именно поэтому включение генетического обследования в диагностические алгоритмы НФП все чаще рекомендуется для принятия клинических решений, признано необходимым при некоторых вариантах данной группы патологии и широко изучается в эпидемиологических исследованиях с целью расширения представлений об этиологии расстройств пренатальной половой дифференцировки, хотя следует отметить, что сохраняющаяся высокая стоимость обследования не позволяет включать его в рутинный спектр обследования [6, 7].

Классическими методами генетического лабораторного обследования в клинической практике являются стандартное кариотипирование и традиционные методы молекулярно-генетического

анализа (ПЦР). Внедрение новых видов лабораторной генетики, таких как хромосомный микроматричный анализ и секвенирование нового поколения (NextGenerationSequencing — NGS), позволяет значительно дополнять известную информацию о молекулярных механизмах НФП. В последние годы, в связи с внедрением методов секвенирования нового поколения, растет количество публикаций, посвященных накоплению опыта в данной области и обозначению круга проблем, связанных с интерпретацией результатов генетического обследования при НФП, включая методы полного секвенирования экзона или генома. Также возрастают возможности определения тактики ведения, прогноза течения заболевания и превенции случаев повторного рождения детей с НФП в конкретных семьях [8, 9].

В настоящей публикации мы приведем собственные клинические наблюдения случаев НФП со схожим фенотипом, когда молекулярно-генетическое обследование стало решающим в понимании причин нарушений половой дифференцировки и планировании персонализированной терапевтической тактики адаптации пациента в поле, наиболее комфортном в физиологическом и психологическом отношениях паспортном поле.

Клинический случай 1

Пациент Г., в возрасте двух лет обследован в эндокринологическом отделении СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова в связи с жалобами родителей на интерсексуальность строения наружных гениталий и необходимостью хирургической коррекции. Анамнез жизни: от третьей беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, преэклампсии, приема антиконвульсантов, первых преждевременных оперативных родов на 27-й неделе, оценка по шкале Апгар 4/5. Длина при рождении 31 см, масса 720 г. Брак неблизкородственный. В течение внутриутробного периода развития при проведении скрининговых ультразвуковых исследований пол плода определяли как женский, постнатально до трех недель жизни пол также расценивался как женский. В ходе обследования ребенка выявлены множественные аномалии развития: двусторонняя паховая грыжа, мошоночная форма гипоспадии, крипторхизм, врожденный порок

сердца: открытый артериальный проток, аплазия межжелудочковой перегородки, врожденный порок развития центральной нервной системы: гипоплазия мозолистого тела. В связи с множественными врожденными пороками развития проведено цитогенетическое исследование: кариотип 46XY нормальный мужской. Была проведена двусторонняя лапароскопическая гермиопластика, лапароскопическое диагностическое обследование брюшной полости, в ходе которого дериватов мюллеровых протоков не обнаружено. Далее ребенок воспитывался в мужском поле.

В возрасте двух лет перед проведением хирургической пластики гениталий детским урологом ребенок впервые был направлен на углубленное эндокринологическое обследование для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. Клинически пациент отставал в физическом развитии (рост 80 см (-2,3 SDS), вес 9 кг (-13,5%), индекс массы тела 14,06 (-1,57 SDS), площадь поверхности тела 0,45), на фоне задержки костной дифференцировки: костный возраст соответствовал 10–12 месяцам. Условный порог стигматизации не превышен. Наружные гениталии сформированы по смешанному типу, но ближе к женскому фенотипу; мошонка расщеплена, гипоплазирована, пальпировались мягко-эластичные яички слева (у нижнего полюса мошонки) и справа (у верхнего полюса объемом около 1 мл), микропенис (длина от симфиза около 1,5 см), гипоплазия кавернозных тел, мошоночная гипоспадия.

Гормональное обследование: базальный уровень тестостерона < 0,09 нмоль/л, дигидротестостерон (ДГТ) 67 пг/мл, пролактин 13,50 нг/мл (норма 4,04–15,20), кортизол (утро) 237,80 нмоль/л (норма 101,20–535,70), эстрадиол (Е2) < 5,0 пг/мл (норма 0,0–20,0), лютеинизирующий гормон (ЛГ) < 0,1 мЕД/мл, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 1,1 мЕД/мл).

При проведении ультразвукового исследования органов мошонки выявлены эхопризнаки крипторхизма, скрытый половой член. Дериваты мюллеровых протоков (матка, трубы) не обнаружены, антимюллеров гормон был в пределах нормы. Проведена трехдневная проба с хорионическим гонадотропином (ХГЧ) (курсовая доза 5000 ЕД/м²) — проба положительная,

уровень стимулированного тестостерона общего составил 4,46 нмоль/л на фоне прироста дигидротестостерона до 166,06 пг/мл; клинически отмечалось увеличение размеров и складчатости мошонки, увеличение размеров левого яичка.

Полученный клинико-биохимический симптомокомплекс позволил исключить вариант НФП — дисгенезию гонад. Проводилась дифференциальная диагностика между нарушением синтеза стероидов в надпочечниках, 5-альфа-редуктазной недостаточностью, частичной периферической нечувствительностью к андрогенам и центральным гипогонадизмом. Были исключены варианты нарушения стероидогенеза в надпочечниках, чувствительность к андрогенам проверена в клинической пробе, одновременно явившейся подготовкой к оперативной пластике наружных гениталий, а именно терапией гелем дигидротестостерона на пенильную ткань в течение 3 месяцев и оценкой эффективности для исключения периферической нечувствительности к андрогенам. По окончании терапии была констатирована хорошая чувствительность к препарату ДГТ. Однако, учитывая высокую степень снижения маскулинизации, оставались сомнения в перспективе функционального развития в мужском поле. Было проведено молекулярно-генетическое исследование: поиск патогенных мутаций генов-кандидатов, включенных в панель «Disorders of sexual development» методом NGS). У пациента была выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 3-м экзоне гена CHD7 (exon3:c.2049_2050 insAAAGCA).

Мутации в гене CHD7 описаны как причинные в отношении синдрома гипогонадотропного гипогонадизма — тип 5 с/без аносмии (OMIM 612370). Таким образом, у пациента причиной НФП явился врожденный гипогонадотропный гипогонадизм, следствием которого была недостаточная стимуляция тестикул на ранних этапах эмбриогенеза, приведшая к дефициту количества и действия андрогенов, необходимых для завершения анатомической дифференцировки в соответствии с мужским полом. Однако при данном варианте НФП сохраняется андрогенпродуцирующая функция гонад, равно как и периферическая чувствительность к андрогенам, что было подтверждено в стимулирующих тестах у нашего пациента. Поэтому было

принято решение сохранения ребенку мужского пола с проведением хирургической пластики наружных гениталий и рекомендацией назначения заместительной гормональной терапии в возрасте спонтанного пубертата.

Комментарии к первому клиническому случаю

Таким образом, пренатальный дефицит андрогенов, приведший у данного пациента к недостаточности маскулинизации и вследствие этого к НФП, имел центральный генез и был следствием гипогонадотропного гипогонадизма. Это объясняет, что у пациента с нормальным мужским генотипом 46XY имели место неопределенность строения наружных гениталий, крипторхизм при положительном стимулированном пике подъема тестостерона и ДГТ на фоне стимуляции ХГЧ и отсутствия дериватов мюллеровых протоков. Пренатальная андрогенизация оказалась столь недостаточна, что при рождении ребенок был отнесен к женскому полу. Показания к цитогенетическому обследованию были связаны с множественными врожденными пороками развития, поэтому раннюю диагностику нарушений половой дифференцировки можно считать случайной. Однако, несмотря на выявленную находку, обследование ребенка ограничилось ревизией малого таза с поиском внутренних гениталий и последующим направлением к специалистам хирургического профиля. Отсутствие своевременного эндокринологического обследования привело к недооценке клинических проявлений заболевания. Пациент до двух лет наблюдался с диагнозом «мошоночная гипоспадия, крипторхизм», был не установлен нозологический вариант НФП, что могло повлечь неверные тактические решения в оказании помощи, в первую очередь в присвоении паспортного пола. Следует отметить корректную тактику профессионала — детского уролога, направившего ребенка перед оперативным лечением на специализированное обследование, что дало возможность установить окончательный диагноз и разработать адекватную программу его дальнейшего ведения. При данном нозологическом варианте НФП (врожденный гипогонадотропный гипогонадизм) следует предполагать хороший ответ на заместительную терапию препаратами гонадотропинов, что позволило сохранить пациенту паспортный

пол, соответствующий его генетическому мужскому полу.

Клинический случай 2

Пациент К. При рождении пол ребенка установить не удалось в связи с неопределенностью строения наружных гениталий. Из анамнеза известно, что ребенок родился от третьей беременности, первых срочных родов. Беременность протекала на фоне анемии легкой степени, микоплазмоза и ВИЧ-инфекции матери (ребенок получал профилактический курс антиретровирусной терапии). Длина тела при рождении: 53 см, масса тела при рождении 3750 г, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Брак неблизкородственный.

Клинически наружные гениталии сформированы неопределенно: мошонка частично расщеплена, уrogenитальный синус, половой член практически не сформирован, головка отсутствует. Справа в мошонке пальпировалась гонада, слева идентичное образование по ходу пахового канала.

С возраста трех недель в эндокринологическом отделении СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова начато специализированное обследование для установления генеза НФП. При проведении рутинного цитогенетического исследования получен кариотип 46XY9p — нормальный мужской. При ультразвуковом исследовании в правой половой губе визуализировалось образование 11,2 × 6,3 мм, по структуре и форме идентичное яичку, слева в паховом канале аналогичное образование размером 10,5 × 6,9 мм. Придатки с обеих сторон не изменены.

При проведении визуализационного исследования (МРТ) констатировано отсутствие дериватов мюллеровых протоков в малом тазу.

Проведено гормональное обследование (возраст мини-пубертата): эстрадиол 48 пг/мл, тестостерон 3,54 нмоль/л, дигидротестостерон 301,64 пг/мл (норма 250–990), ЛГ 1,1 mIU/ml, ФСГ 0,9 mIU/ml. Антимюллеровый гормон был в пределах референсных значений.

В ходе проведения трехдневного стимуляционного теста с ХГЧ получен хороший ответ по тестостерону (прирост с 3,54 нмоль/л до 20,19 нмоль/л) при меньшем приросте его активного метаболита дигидротестостерона (с 301 пг/мл до 385 пг/мл) и клини-

ческим отсутствием местной реакции на прирост тестостерона.

По совокупности клинико-лабораторного обследования исключены варианты дисгенезии гонад, дефектов стероидогенеза. Дифференциальная диагностика проводилась между центральным гипогонадизмом, вариантами периферической нечувствительности (5-альфа-редуктазная недостаточность, резистентность к андрогенам). Проведена клиническая проба на чувствительность к андрогенам — нанесение геля дигидротестостерона на пенильную ткань в течение 5 месяцев. К концу лечения отмечалась некоторая положительная динамика в виде увеличения размеров кавернозных тел, имела место гиперпигментация расщепленной мошонки, размер полового члена при выведении достиг 1,5 см. В дальнейшем на фоне отмены гормональной терапии на протяжении 6 месяцев со стороны гениталий имел место регресс размеров кавернозных тел, гонады в мошонке, тестоватой консистенции. В целом терапия андрогенами показала низкую эффективность, так как после отмены препарата отмечался полный регресс достигнутых маскулинизирующих признаков.

Проводился дифференциальный диагноз между дефицитом 5-альфа-редуктазы и неполной формы нечувствительности к андрогенам. Учитывая крайне низкую маскулинизацию при адекватной секреции тестостерона и положительном стимулированном пике в пробе, актуальным был вопрос о присвоении паспортного пола.

Для уточнения этиологии НФП было проведено молекулярно-генетическое исследование генов-кандидатов, включенных в панель «Disorders of sexual development» методом NGS.

У пациента были выявлены ранее не описанные гетерозиготные мутации в 10-м экзоне гена SEMA3A (exon10:c.A1024G) и гетерозигота в гене AR (exon7:c.G1003C). Мутации в гене SEMA3A приводят к развитию синдрома гипогонадотропного гипогонадизма — тип 16 с/без аносмии (OMIM 614897), а мутации в гене AR приводят к развитию синдрома резистентности к андрогенам (OMIM 312300). Установление мутации, обуславливающей нечувствительность к андрогенам, стало определяющим в тактическом решении смены паспортного пола на женский и последующей пластикой

наружных гениталий и рекомендацией заместительной гормональной терапии эстрогенами в возрасте спонтанного пубертата.

Комментарии к второму клиническому случаю

Таким образом, в данном клиническом случае были получены сведения о сочетании двух патологических генетических вариантов, при этом если патология, обусловленная мутацией гена SEMA3A и реализующаяся гипогонадотропным гипогонадизмом, имела перспективы ответа на заместительную гормональную терапию гонадотропинами, то патология вследствие инактивирующей мутации андрогенового рецептора исключала последнее, что продиктовало необходимость у этого пациента смены пола. Следует подчеркнуть, что на этапе клинического обследования данного пациента были последовательно исключены варианты дисгенезии гонад и дефекты стероидогенеза, однако дифференциальный диагноз периферических вариантов составил определенные трудности, имея при этом крайне важное значение в связи с принципиально различными подходами в отношении присвоения паспортного пола — возможность развития в мужском поле при дефиците 5-альфа-редуктазы и необходимости смены пола на женский при нечувствительности к андрогенам. Результаты молекулярно-генетического обследования позволили установить этиологический вариант НФП, в соответствии с которым были приняты тактические решения в отношении смены пола и ассоциированных с ним медицинских, психологических и социальных действий. Наличие у пациента второй мутации, ассоциированной с гипогонадотропным гипогонадизмом, не имело в данном случае решающего значения, так как, несмотря на существующие возможности заместительной гормональной терапии, эффективность ее в итоге сомнительна в связи с периферической рецепторной нечувствительностью к данной группе гормонов.

Обсуждение

Молекулярно-генетическое обследование, включая NGS с покрытием панели таргетных генов, экзомное и геномное секвенирование, в последние годы все в большей сте-

пени выходит за пределы чисто научной опции и приобретает все большее клиническое значение. С установлением ряда мутаций в настоящее время может быть определенно ассоциирована персонифицированная тактика терапии и генетического прогнозирования. С другой стороны, увеличение количества фактического материала делает актуальным дифференцированный подход в отношении заключений о научной и клинической значимости находок, другими словами, патогенности выявленных мутаций и их вклада в формирование той или иной патологии. Нарушения половой дифференцировки, относящиеся к группе врожденной патологии, также являются объектом генетического исследования. За период с 1990-х годов, когда были идентифицированы первые гены, участвующие в формировании пола (SRY и другие), до настоящего времени очень значительно расширились представления о генетике формирования пола. Современные таргетные панели генов НФП включают до 64 известных и 967 кандидатных генов [7]. Американской Коллегией медицинской генетики (American College of Medical Genetics, ACMG) и Ассоциацией молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology, AMP) в 2015 г. были опубликованы рекомендации по стандартизации подходов к интерпретации полученных результатов молекулярно-генетического обследования, включая оценку абсолютной, вероятной патогенности и отсутствия таковой [1]. Однако, несмотря на это, в вопросах, касающихся генетических основ НФП, сохраняются нерешенные и дискуссионные моменты. Так, более половины случаев 46ХУ НФП, большинство случаев овотестикулярного НФП и в меньшей степени 46ХХ НФП остаются генетически необъясненными [2]. В исследовании S. Eggers et al. (2016), в котором участвовало более 300 лиц с НФП, генетические причины были установлены всего у 43% обследованных. Оказалось неожиданным, что патогенная мутация не столь часто была найдена у родителей лиц с нарушением пола, что свидетельствует о высокой частоте мутаций *de novo*. У 13 пациентов с НФП было установлено более одной патогенной мутации, что легло

в основу понимания вклада «олигогенетического генеза» (не моногенного) НФП у части пациентов. В наших наблюдениях был подтвержден данный постулат — у второго пациента имел место олигогенетический характер мутаций. Также в исследовании S. Eggers et al. при нарушениях половой дифференцировки достаточно часто встречались мутации генов, традиционно ассоциировавшихся с гипогонадотропным гипогонадизмом (синдром Каллмана) с клинической презентацией в виде аномалии наружных гениталий — гипоспадия, микропенис, крипторхизм. В выводах исследователи подтвердили гипотезу, ранее высказанную R. M. Baxter et al. (2015), об экспрессии этих генов и их функциональной активности на многих уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [4, 7]. В описанных нами случаях мы получили сопоставленные результаты, а именно установили патогенные мутации генов, экспрессирующихся в отделах гипоталамо-гипофизарной области (SEMA3A, CHD7) и ранее описанных при вариантах синдрома Каллмана. Объясняя же причины невысокой частоты выявления причинных генов при НФП (при моногенном диабете, например, выявляемость составляет более 80%), можно привести мнение ряда авторов о возможном неустановлении многих ключевых генов, участвующих в процессах формирования пола, влияния эпигенетических и внешнесредовых факторов на раннее развитие гонад, участия аутосомных соматических генов в процессах раннего эмбриогенеза [8]. Однако в целом большинство публикаций последних лет полностью подтверждают важность молекулярно-генетического обследования как важного фактора для понимания диагноза, определения дальнейшей тактики ведения, генетического консультирования семьи.

Авторы, полностью разделяя приведенное выше мнение, представили в настоящей статье клинические примеры фенотипически очень похожих пациентов — детей раннего возраста, которым на основании проведенного молекулярно-генетического обследования был корректно установлен этиологический диагноз НФП и спланирована персонифицированная тактика в отношении паспортного пола и ассо-

циированных медицинских и психологических манипуляций, необходимых для повышения качества их жизни и адекватной социальной адаптации. ■

Литература

1. Lee P. A., Houk C. P., Ahmed S. F., Hughes I. A. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex // *Pediatrics*. 2006; 118 (2): 488–500. DOI: 10.1542/peds.2006–0738.
2. Vilain E. Use of Next Generation Sequencing in Clinical Practice: The Example of Disorders/Differences of Sex Development // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016; 8 (Suppl. 1): 1–17.
3. Никитина И. Л. Старт пубертата — известное и новое // *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (3): 227–236.
4. Baxter R. M., Arboleda V. A., Lee H., Barseghyan H., Adam M. P., Fechner P. Y. et al. Exome sequencing for the diagnosis of 46, XY disorders of sex development // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (2): 333–344. DOI: 10.1210/jc.2014–2605.
5. Lee P. A., Nordenström A., Houk C. P., Ahmed S. F., Auchus R., Baratz A. et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care // *Horm Res Paediatr*. 2016; 85 (3): 158–180. DOI: 10.1159/000442975.
6. Ozin S., Onay H., Atik T., Solmaz A. E., Ozkinay F., Goksen D., Darcas S. Rapid molecular diagnosis with next-generation sequencing in 46XY disorders of sex development cases: efficiency and cost assessment // *Horm Res Paediatr*. 2017; 87 (2): 81–87. DOI: 10.1159/000452995.
7. Eggers S., Sadedin S., van den Bergen J., Robevska G., Ohnesorg T., Hewitt J. et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort // *Genome Biol*. 2016; 17: 243. DOI: 10.1186/s13059–016–1105-y.
8. Buonocore F., Achermann J. C. Human sex development: targeted technologies to improve diagnosis // *Genome Biol*. 2016; 17: 257. DOI: 10.1186/s13059–016–1128–4.
9. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genetics in Medicine*. 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

4–8 декабря 2017



За здоровую жизнь

VIII Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

27-я международная выставка
«Здравоохранение, медицинская техника
и лекарственные препараты»



Здоровый образ жизни

11-я международная выставка «Средства
реабилитации и профилактики, эстетическая
медицина, оздоровительные технологии
и товары для здорового образа жизни»



MedTravelExpo

САНАТОРИИ. КУРОРТЫ. МЕДИЦИНСКИЕ ЦЕНТРЫ
Международная выставка



www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru

www.mte-expo.ru

12+
Реклама



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

 **ЭКСПОЦЕНТР**

Возможности и перспективы терапии тяжелых форм гнездной алопеции

А. А. Кубанов¹, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

ФГОУ ДПО РМАНПО, Москва

Резюме. В статье представлен анализ современных данных о терапии тяжелых форм гнездной алопеции. Рассмотрены мнения различных авторов об эффективности существующей системной терапии, обзор пилотных исследований эффективности современных генно-биологических препаратов и ингибиторов JAK в терапии тяжелых форм гнездной алопеции.

Ключевые слова: алопеция, генно-биологические препараты, пульс-терапия, ингибиторы ФНО, ингибиторы JAK.

Abstract. The paper represents analysis of the modern data on therapy of severe forms of alopecia areata. Opinions of different authors on efficiency of the modern relevant therapy, review of pilot studies on efficiency of gene-biological drugs and JAK inhibitors in therapy of severe forms of alopecia areata were considered.

Keywords: alopecia, gene-biological drugs, pulse therapy, TNF antagonists, JAK inhibitors.

Гнездная алопеция в настоящее время рассматривается как тканеспецифическое аутоиммунное заболевание, опосредованное аутоактивированными Т-лимфоцитами в условиях нарушения иммунной толерантности волосными фолликулами в стадии анагена [1–5].

Несмотря на большое количество существующих методов лечения, терапия гнездной алопеции, особенно тяжелых форм заболевания, по-прежнему представляет большие трудности для практического врача. Сложности терапии таких больных обусловлены тем, что течение болезни часто непредсказуемо, существующие методы лечения не всегда способствуют восстановлению волос и не гарантируют полной ремиссии, рост волос может произойти спонтанно через несколько месяцев или лет после начала заболевания, либо облысение сохраняется постоянно, несмотря на терапевтические вмешательства. Существующие ограничения в назначении лекарственных препаратов у детей, множество побочных эффектов от системной терапии ограничивают терапевтический потенциал современных методов лечения.

К тяжелым формам гнездной алопеции относятся субтотальная, тотальная и универсальная. При субтотальной форме алопеции на волосистой части головы сохраняются небольшие участки роста пигментированных волос или пушковые волосы, у некоторых больных в процесс могут вовлекаться брови и ресницы, поражение волосного покрова может достигать более 40%. При описанной (краевой алопеции) волосы выпадают в краевой зоне (в височных и затылочной областях). Тотальная форма характеризуется отсутствием бровей, ресниц и волос на волосистой части головы, но сохраняются пушковые волосы на туловище. При универсальной форме полностью отсутствуют как терминальные, так и пушковые волосы на всем кожном покрове [2].

Конечно, для оценки степени тяжести гнездной алопеции принципиальны не только количество и размер очагов на скальпе, но и общий характер потери волос на коже, возможное сочетание потери волос и дистрофических изменений ногтей, что расценивается как предвестники тяжелого течения заболевания. Хотя в настоящее время существуют более объективные методы оценки степени тяжести гнездной алопеции, предложенные Olsen и Canfield (2004) [6, 7], а также показа-

тель тяжести алопеции SALT (Severity of Alopecia Tool), выражающий официальный математический подход к определению площади облысения [6], в практической деятельности врачи чаще ориентируются на клинические формы заболевания.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2015 г., системная терапия при тяжелых формах гнездной алопеции включает: глюкокортикостероидные препараты, антиметаболиты (метотрексат), иммунодепрессанты (циклоsporин) [1]. Системные методы лечения могут быть применены при потере волос на голове более 25% и в случае выпадения волос на других участках кожного покрова, сопровождающемся дистрофией ногтей [6].

Глюкокортикостероиды остаются наиболее доступными среди иммуносупрессантов, они наиболее изучены, кроме того, разработаны различные оптимальные варианты лечения (альтернирующие и комплексные методики, пульс-терапия) [8]. Глюкокортикостероидные препараты рекомендуются в форме преднизолона 200 мг в неделю перорально в течение 3 месяцев или преднизолона начиная с 40 мг в сутки перорально (с постепенным снижением дозы) в течение 6 недель. Еще один вари-

¹ Контактная информация:
derma2006@yandex.ru

ант это метод «пульс-терапии» преднизолоном (80–100 мг в сутки перорально в течение 3 последовательных дней ежемесячно каждые 3 месяца) или метилпреднизолоном 250 мг 2 раза в сутки внутривенно в течение 3 последовательных дней каждые 3 месяца [1]. Пульс-терапия наиболее показана больным субтотальной и тотальной формами, с прогрессирующим течением заболевания при длительности облысения менее двух лет. Метод пульс-терапии гнездной алопеции может применяться у детей старшего возраста и у взрослых в виде монотерапии, в сочетании с наружной терапией, в стационаре или в условиях дневного стационара [4].

Несмотря на то, что глюкокортикостероидные препараты являются лидерами в терапии тяжелых форм алопеции, абсолютных показаний к их назначению при тяжелых формах гнездной алопеции нет. Существует мнение, что показанием к назначению глюкокортикостероидов внутрь может быть недавно возникшая гнездная алопеция с поражением волосистой части головы не более 50% (при универсальной и длительно существующей гнездной алопеции глюкокортикостероиды, как правило, неэффективны) [8].

Следует также учитывать, что «низкая доза» подразумевает дозировку, эквивалентную $\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон, средняя доза — от 7,5 до 30 мг/сут, высокая — от 30 до 100 мг/сут, очень высокая — более 100 мг/сут [9]. Значит, дозы, рекомендуемые для лечения гнездной алопеции, относят к высоким дозам, что обуславливает большую вероятность развития побочных эффектов. Таким образом, существующие противопоказания к назначению системных глюкокортикостероидов и многочисленные побочные эффекты ограничивают их применение.

Другим препаратом выбора в лечении тяжелых форм гнездной алопеции является метотрексат. Метотрексат относится к группе антиметаболитов, по структуре напоминает фолиевую (птеролглутаминовую) кислоту, которая состоит из птеридиновых групп, связанных с парааминобензойной кислотой, соединенной с остатками глутаминовой кислоты. Метотрексат отличается от фолиевой кислоты заме-

ной аминогруппы на карбоксильную группу. Основным механизмом действия метотрексата определяется антифолатными свойствами препарата. Один из фундаментальных фармакологических эффектов высоких доз метотрексата, лежащих в основе антипролиферативного эффекта, это инактивация фермента дигидрофолатредуктазы, что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов. Однако более важную роль могут играть другие механизмы. Поскольку ингибирование дигидрофолатредуктазы, приводящее к снижению синтеза ДНК, наблюдается, главным образом, при назначении высоких доз метотрексата, предполагается, что противовоспалительная активность низких доз метотрексата реализуется за счет активности полиглутамирированных метаболитов, которые обладают способностью индуцировать образование мощного эндогенного противовоспалительного медиатора — аденозина [10].

Существуют данные об анти-В-клеточной активности метотрексата, который снижает общее число В-клеток в периферической крови. В недавних исследованиях продемонстрировано, что при ревматоидном артрите и ювенильном идиопатическом артрите на фоне лечения низкими дозами метотрексата наблюдается снижение числа В-клеток и концентрации основных классов иммуноглобулинов [10]. Кроме того, по мнению академика Е.Л. Насонова (2015) противовоспалительная и иммуномодулирующая активность метотрексата связана с ингибированием Syk (Spleen tyrosine kinase), которая рассматривается как ключевой регулятор функциональной активности В-клеток, а именно — генерации клеток памяти и синтеза аутоантител плазматическими клетками. Этот эффект связывают со способностью метотрексата подавлять синтез «провоспалительных цитокинов» (в частности, ИЛ-2), снижающих порог В-клеточной активации. Автор подтверждает данные, полученные в собственном исследовании, которые свидетельствуют о способности метотрексата подавлять синтез ИЛ-17А [10]. Это приобретает особое значение для обоснования применения метотрексата в лечении тяжелых форм алопеции, так как последние

публикации свидетельствуют о влиянии роли ИЛ-17А в патогенезе гнездной алопеции [11].

Одним из существующих вариантов терапии являются комплексные методики — комбинированное лечение метотрексатом в сочетании с глюкокортикостероидами. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2015) метотрексат следует назначать в сочетании с преднизолоном 10–20 мг в сутки перорально до возобновления роста волос.

На эффективность комбинированного метода лечения тяжелых форм алопеции указывают многие авторы, однако следует отметить, что все из них подчеркивают необходимость длительной по времени терапии [12–16]. Например, E. Chartaux, P. Joly (2010) провели сравнительное исследование двух групп пациентов с тотальной и универсальной формами алопеции, получавших различное лечение (одна группа получала только метотрексат 15 мг, другая метотрексат в сочетании с низкими дозами преднизолона 10–20 мг/сут). На фоне проведенной терапии рост волос отмечен у 63% пациентов, получивших комбинированную терапию, и у 57% пациентов, принимавших только метотрексат. Начало восстановления роста волос отмечено в среднем после трех месяцев терапии. Однако исследователи отметили рецидив заболевания при снижении или отмене кортикостероидов у 16 из 20 пациентов, несмотря на рост волос на фоне терапии [14].

Возможным методом выбора в терапии тяжелых форм гнездной алопеции является метод «пульс-терапии» глюкокортикостероидов в сочетании с метотрексатом. Сочетание метилпреднизолона 500 мг внутривенно в сутки в течение 3 дней подряд 1 раз в 3 месяца с последующим приемом метотрексата имеет положительный терапевтический эффект. У всех пациентов отмечался рост волос на 12-й месяц терапии. Из 14 пациентов, получивших курс терапии, у 10 рост волос отмечался в более 50% площади и у 4 не более 20% площади [12].

Таким образом, метотрексат как монотерапия или в сочетании с низкими дозами пероральных кортикостероидов приводит к полному восстановлению роста волос примерно у половины

больных тотальной или универсальной формами гнездной алопеции, однако эффективность терапии сохраняется только при условии длительного непрерывного лечения [14].

Резюмируя клинические наблюдения, можно сделать вывод, что, несмотря на многообразие методик применения глюкокортикостероидов и метотрексата, не существует гарантии стойкого терапевтического эффекта [8, 12–16].

Следовательно, при назначении системной терапии следует учитывать некоторые особенности течения тяжелых форм гнездной алопеции:

- Манифест заболевания до пубертатного возраста, наличие сопутствующей атопии и/или других аутоиммунных заболеваний и отягощенный семейный анамнез являются предиктами тяжелого течения процесса [1, 3].
- При длительности течения заболевания более 2 лет и/или наличие частых рецидивов отмечается невысокая эффективность иммуносупрессивной терапии [4–6, 8].
- Дистрофические изменения ногтей также являются неблагоприятным признаком тяжести процесса [1, 6, 16].

Инновационное направление в современной медицине это внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител и рекомбинантных белков, многие из которых успешно применяются в клинической практике во всем мире, в том числе в России [17].

Несмотря на то, что многочисленные современные публикации и научные работы указывают на то, что ФНО- α участвует в патогенезе гнездной алопеции и его уровень в сыворотке крови больных коррелирует с тяжестью процесса [2, 18, 19], в литературе публикуются отрицательные результаты применения ГИБТ у больных с тяжелыми формами гнездной алопеции и преобладают данные о побочных эффектах в виде развития гнездной алопеции у больных, принимающих ингибиторы ФНО- α .

Например, В. Е. Strober и соавт. (2005) в экспериментальном исследовании эффективности и безопасности этанерцепта при лечении 17 больных тяжелой формой гнездной алопеции

через 24 недели непрерывного лечения не достигли положительного результата ни у одного больного. На основании своего наблюдения авторы сделали выводы, что этанерцепт является неэффективным препаратом для лечения тяжелых форм гнездной алопеции [20].

Позже в 2011 г. E. le Bidre и соавт. представили девять случаев гнездной алопеции, возникшей у пациентов, принимавших адалимумаб в восьми случаях и этанерцепт в одном случае, при этом среди них у четверых сформировалась универсальная форма гнездной алопеции, у остальных очаговые варианты. Время развития алопеции после введения ГИБТ составляет от шести недель до восьми месяцев (в среднем 4,2 месяца). После прекращения лечения полное возобновление роста волос наблюдалось только у пяти пациентов. У двух пациентов частичное возобновление роста волос (< 50%) наблюдали после системной терапии кортикостероидами и метотрексатом [21]. В литературе имеется много публикаций, подтверждающих возникновение алопеции во время терапии ингибиторами ФНО- α [22–24], однако противоположное мнение существует у L. Gorseu и соавт. (2014), которые получили положительный результат терапии тяжелых форм алопеции с помощью препарата адалимумаб [25].

Таким образом, клинические наблюдения эффективности ингибиторов ФНО- α в терапии тяжелых форм гнездной алопеции продолжаются, существующие мнения противоречивы и не имеют достаточного объема исследований для окончательного вывода.

Более перспективным является исследование эффективности ГИБТ, воздействующих на ИЛ-17. Как известно, Th-17 имеют большое значение в патогенезе некоторых воспалительных заболеваний [11], но их основной функцией является участие в адаптивном иммунном ответе против бактериальных и грибковых инфекций. Поэтому воздействие непосредственно на ИЛ-17 позволяет воздействовать целенаправленно на тканевое воспаление, не затрагивая клеточный иммунитет. В то же время продемонстрированные выше наблюдения указывают, что системная терапия ингибиторами ФНО- α , которая используются

для лечения других аутоиммунных заболеваний, может вызвать или усугубить течение гнездной алопеции. Все это послужило основанием предполагать, что важными патогенетическими факторами развития гнездной алопеции могут также являться и другие механизмы, кроме ФНО- α . Вероятным кандидатом на роль ключевого звена провоспалительного ответа, в дополнение к Th-1 субпопуляции CD4+ лимфоцитов, может выступать система Th-17 [11]. В исследовании, проведенном И. М. Сербиной (2014), обращает внимание факт увеличения уровня ИЛ-17 при средней и тяжелой степени тяжести гнездной алопеции по сравнению с таковым при легком течении дерматоза, когда его концентрация не отличалась от референтных значений. Вероятнее всего, ИЛ-17 индуцирует экспрессию различных провоспалительных цитокинов, усиливая каскад цитокиновых реакций, и утяжеляет патологический процесс. Определена прямая зависимость продукции ИЛ-17 и процессов апоптоза при аутоиммунных состояниях, что дает основание рассматривать его в качестве возможного индуктора апоптоза клеток волосяного фолликула, вызывая преждевременное вступление волоса в фазу телогена [11].

В настоящее время препараты, способные подавить продукцию ИЛ-17, прошли рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования: бродалумаб, секукинумаб и иксекизумаб. Существует ряд исследований, доказывающих эффективность этих препаратов в лечении тяжелых форм псориаза [26], что дает предпосылки для дальнейшего исследования эффективности данных препаратов у больных гнездной алопецией.

К крупным достижениям фармакологии относится разработка нового класса лекарственных средств, представляющих собой низкомолекулярные химически синтезированные вещества, предназначенные для перорального приема. Точка их приложения — киназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, регулирующей синтез цитокинов. Связывание цитокинов с рецепторами запускает процесс фосфорилирования и активации внутриклеточных молекул, осуществляю-

ших сигналы с клеточных рецепторов к ядру клеток, и является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза. Осуществляется это путем фосфорилирования, которое приводит к конформационным изменениям структуры белков, вызывая активацию и дезактивацию многих внутриклеточных ферментов. Протеинкиназы — основные ферменты, отвечающие за фосфорилирование белков. К семейству так называемых нерецепторных тирозинкиназ относятся более 10 молекул, среди которых особый интерес представляют Janus-ассоциированные киназы (JAK), функционально тесно связанные цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Путь JAK-STAT передает сигналы от цитокинов через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням.

В связи с этим большой интерес вызывает препарат тофацитиниб (ТОФА), первый пероральный обратимый ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения ревматоидного артрита и псориаза [17, 27]. Препарат рассматривается как перспективный в лечении атопического дерматита, очаговой алопеции и витилиго. Хотя имеющиеся данные показывают обнадеживающие результаты, еще слишком рано делать твердый вывод об эффективности препарата при гнездной алопеции [27–29].

Тофацитиниб — это синтетический низкомолекулярный препарат, и первые результаты его применения свидетельствуют о том, что его эффективность сопоставима с биологическими препаратами, но при этом, что очень важно, он лишен иммуногенности [30]. Данный пункт существенен для того, чтобы на нем остановиться подробнее.

Иммуногенность — способность антигена вызывать иммунный ответ независимо от его иммунной специфичности — зависит не только от свойств молекулы антигена, но и от условий введения в организм и ряда дополнительных факторов. Высокой иммуногенностью обладают белки и углеводы. Иммуногенность является характерным свойством всех ГИБП и приводит к синтезу антилекарственных антител. Нейтрализующие антилекарственные антитела связываются с нефункци-

ональной частью молекулы ГИБП и могут снижать ее потенциальную способность связываться с ФНО- α . В целом иммунный ответ на ГИБП может повлиять на их эффективность и переносимость, включая развитие инфузионных реакций, гиперчувствительности, отсутствие клинического ответа на лечение [31]. На Национальном саммите по ревматологии в 2015 г. было отмечено, что несмотря на уже доказанную высокую эффективность ГИБП примерно у 20–30% пациентов после лечения сохраняется активность заболевания, у 30–50% больных, ответивших на терапию ГИБП, при длительном лечении отмечается снижение их эффективности [31].

В настоящее время имеются пилотные исследования эффективности тофацитиниба в лечении тяжелых форм алопеции. При наблюдении 90 пациентов с длительностью заболевания более 10 лет с тотальной алопецией у 77% был достигнут клинический ответ, среди них у 58% пациентов волосы отросли в более 50% площади [32]. Имеются и другие работы, указывающие на возможную перспективу терапии тяжелых форм алопеции ингибиторами JAK-киназы — тофацитинибом и руколизитинибом, однако в настоящих исследованиях подчеркивается необходимость дальнейшего наблюдения пациентов для оценки отдаленных результатов [28, 33, 34, 37].

Отдельным разделом следует обсудить лечение тяжелых форм гнездной алопеции у детей. К сожалению, неблагоприятным предиктом заболевания является детский возраст, именно у детей чаще развиваются тяжелые формы алопеции. Учитывая сложности проведения клинических исследований на детях, в научной литературе имеется ограниченная информация.

По данным литературы самая эффективная терапия может быть достигнута с помощью применения высоких доз системных кортикостероидов, однако, по мнению большинства авторов, возникновение рецидива после прекращения лечения является неизбежным, кроме того, продолжительность терапии ограничена из-за наличия системных побочных эффектов [8, 13, 14, 35, 36].

K. Jahn-Bassler и соавт. (2017) предложили альтернирующую схему тера-

пии преднизолоном в лечении детей, больных тяжелыми формами алопеции. Схема лечения состояла из первого этапа терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг. Впоследствии доза преднизолона снижалась до поддерживающей дозы, которая была ориентирована на индивидуальный порог развития синдрома Кушинга в течение девяти недель. Длительность терапии составляла от 1 до 3 лет. У 62% детей отмечалось полное возобновление роста волос примерно через 6 недель. Побочные эффекты включали увеличение веса (в пределах 1–3 кг), который наблюдался у всех детей, а также стероидные угри в 23% случаев [35].

Метотрексат, как наиболее безопасный препарат, оказался менее эффективным при лечении тяжелых форм алопеции у детей, чем у взрослых. Например, клинические наблюдения показали положительный эффект терапии (отрастание > 50% волос) только у 5 из 13 детей в возрасте от 8 до 18 лет, при этом средняя максимальная доза составляла 18 ± 9 мг в неделю (диапазон 15–25), а средняя продолжительность лечения составила 14 ± 2 месяца (диапазон 1–31). Сами авторы рассматривают выбор метотрексата для лечения тяжелых форм гнездной алопеции у детей только в случае отсутствия альтернативных эффективных методов лечения [15].

В научной литературе представлена единичная публикация эффективности тофацитиниба в лечении тяжелых форм алопеции у детей. B. G. Craiglow и соавт. (2017) оценили эффективность препарата тофацитиниб у 13 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с тяжелыми формами алопеции. У 9 пациентов отмечалось возобновление роста волос [29].

Таким образом, существующие методы терапии тяжелых форм алопеции не соответствуют критериям высокой эффективности и безопасности, на фоне множества побочных эффектов не гарантируют стойкой ремиссии. Внедрение высокотехнологичных препаратов требует дальнейших наблюдений для подтверждения результативности терапии. Важным в перспективе является реализация концепции персонализированной медицины, которая может заключаться во внедрении инновационных методов ранней диа-

гностики предикторов тяжести заболевания, лечения высокотехнологичными препаратами (ГИБП, ингибиторы JAK-киназ и других сигнальных молекул) и прогнозирования исходов наиболее тяжелых форм гнездной алопеции. ■

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных алопецией гнездной. М., 1015. 16 с.
2. Костина С. В., Хорева М. В., Варивода А. С., Короткий Н. Г., Ковальчук Л. В., Шарова Н. М. Клиническое значение цитокинов при различных формах очаговой алопеции у детей // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009, № 2. С. 5–9.
3. Нефедова Е. Д. Гнездная алопеция: клинико-генетические предикторы тяжелого течения заболевания. Автореф. канд. дисс. М., 2011. 25 с.
4. Гамаюнов Б. Н. Пульс-терапия при прогрессирующем течении гнездной алопеции (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. канд. дисс. М., 2011. 25 с.
5. Терещенко Г. П. Клинико-морфологические особенности и нарушения местных иммунных реакций при гнездной алопеции с учетом стадий активности заболевания. Автореф. канд. дисс. М., 2011. 25 с.
6. Сербина И. М. Оценка степени тяжести гнездной алопеции // Дерматология та венерология, № 4 (66), 2014. С. 65–70.
7. Olsen E., Hordinsky M. K., Price V. et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II // J. Am. Acad. Dermatol. 2004. Vol. 51. P. 440–447.
8. Беречикидзе Т. Т., Ломоносов К. М. Цитокины в патогенезе гнездной алопеции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012, № 3. С. 41–44.
9. Buttgerit F., Straub R. H., Wehling M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology // Ann Rheum Dis. 2002; 61: 718–722.
10. Насонов Е. Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи // Прогресс в ревматологии в XXI веке. 2015; 53 (4): 421–433.
11. Сербина И. М. Цитокиноопосредованные механизмы формирования гнездной алопеции // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014. № 24 (195). Вып. 28, с. 50–54.
12. Droitcourt C., Milpied B., Ezzedine K., Hubiche T., Belin E., Akpadjan F., Taïeb A., Seneschal J. Interest of high-dose pulse corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata: a retrospective case series // Dermatology. 2012; 224 (4): 369–373.
13. Anusset D., Perceau G., Bernard P., Reguiat Z. Efficacy and Safety of Methotrexate Combined with Low- to Moderate-Dose Corticosteroids for Severe Alopecia Areata // Dermatology. 2016; 232 (2): 242–248.
14. Chartaux E., Joly P. Long-term follow-up of the efficacy of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia areata totalis or universalis // Ann Dermatol Venereol. 2010 Aug-Sep; 137 (8–9): 507–513.
15. Royer M., Bodemer C., Vabres P., Pajot C., Barbatot S., Paul C., Mazereeuw J. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata // Br J Dermatol. 2011 Aug; 165 (2): 407–410.
16. Hammerschmidt M., Mulinari Brenner F. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata // An Bras Dermatol. 2014 Sep-Oct; 89 (5): 729–734.
17. Насонов Е. Л. Прогресс ревматологии в начале XXI века // Современная ревматология. 2014, № 3. С. 4–8.
18. Касымов О. И., Ахмедов А. А., Касымов А. О., Рахимов Т. П. К вопросу патогенеза гнездной алопеции // Вестник последилового образования в сфере здравоохранения, № 1, 2015. С. 32–36.
19. Беречикидзе Т. Т. Клинико-патогенетический подход к терапии нерубцовых алопеций. Автореф. канд. дисс. М., 2014. 25 с.
20. Strober B. E., Siu K., Alexis A. F., Kim G., Washenik K., Sinha A., Shupack J. L. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study // J Am Acad Dermatol. 2005, 52 (6): 1082–1084.
21. Le Bidre E., Chaby G., Martin L., Perrussel M., Sassolas B., Sigal M. L., Kaassis C., Lespessailles E., Nseir A., Estève E. Alopecia areata during anti-TNF alpha therapy: Nine cases // Ann Dermatol Venereol. 2011; 138 (4): 285–293.
22. Lazzarini R., Caparelli G. C., Buense R., Lellis R. F. Alopecia universalis during treatment with leflunomide and adalimumab — case report // An Bras Dermatol. 2014, Mar-Apr; 89 (2): 320–322.
23. Zschoche C., Bidier M., Hadaschik E. Alopecia areata during treatment with adalimumab: therapy with an alternative TNF-alpha inhibitor is possible // J Dtsch Dermatol Ges. 2013, May; 11 (5): 450–453.
24. Ribeiro L. B., Rego J. C., Estrada B. D., Bastos P. R., Piñeiro Maceira J. M., Sodré C. T. Alopecia secondary to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy // An Bras Dermatol. 2015, Mar-Apr; 90 (2): 232–235.
25. Gorczy L., Gordon Spratt E. A., Leger M. C. Alopecia universalis successfully treated with adalimumab // JAMA Dermatol. 2014 Dec; 150 (12): 1341–1344.
26. Wasilewska A., Winiarska M., Olszewska M., Rudnicka L. Interleukin-17 inhibitors. A new era in treatment of psoriasis and other skin diseases // Postepy Dermatol Alergol. 2016 Aug; 33 (4): 247–252.
27. Samadi A., Ahmad Nasrollahi S., Hashemi A., Nassiri-Kashani M., Firooz A. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: A review of literature // J Dermatol Treat. 2016 Dec 26: 1–32.
28. Alves de Medeiros A. K., Speckaert R., Desmet E., van Gele M., de Schepper S., Lambert J. JAK3 as an Emerging Target for Topical Treatment of Inflammatory Skin Diseases // PLoS One. 2016, Oct 6; 11 (10): e0164080.
29. Craiglow B. G., Liu L. Y., King B. A. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents // J Am Acad Dermatol. 2017 Jan; 76 (1): 29–32.
30. Белов Б. С., Насонов Е. Л. Генно-инженерные биологические препараты и инфекции у больных ревматоидным артритом: современное состояние проблемы // РМЖ. 2009. № 21. С. 1418.
31. Национальный саммит по ревматологии. Место адалимумаба в современной стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита // Современная ревматология. 2015, № 3. С. 83–93.
32. Liu L. Y., Craiglow B. G., Dai F., King B. A. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients // J Am Acad Dermatol. 2017 Jan; 76 (1): 22–28.
33. Kennedy Crispin M., Ko J. M., Craiglow B. G., Li S., Shankar G., Urban J. R., Chen J. C., Cerise J. E., Jabbari A., Winge M. C., Marinkovich M. P., Christiano A. M., Oro A. E., King B. A. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata // JCI Insight. 2016 Sep 22; 1 (15): e89776.
34. Mackay-Wiggan J., Jabbari A. and etc. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata // JCI Insight. 2016, Sep 22; 1 (15): e89790.
35. Jahn-Bassler K., Bauer W. M., Karhofer F., Vossen M. G., Stingl G. Sequential high- and low-dose systemic corticosteroid therapy for severe childhood alopecia areata // J Dtsch Dermatol Ges. 2017 Jan; 15 (1): 42–47.
36. Костина С. В. Патогенетический подход к коррекции иммунных нарушений у детей с очаговой алопецией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
37. Anzengruber F., Maul J. T., Kamarachev J., Trüeb R. M., French L. E., Navarini A. A. Transient Efficacy of Tofacitinib in Alopecia Areata Universalis // Case Rep Dermatol. 2016, Apr 22; 8 (1): 102–106.

Современные возможности терапии подагры

М. И. Шупина¹, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Логинова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению подагры в соответствии с современными рекомендациями. Уделено внимание и немедикаментозным методам профилактики, представлены рекомендации по диетотерапии при подагре.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, купирование острого приступа артрита, уратснижающая терапия, диетотерапия.

Abstract. Approaches to gout therapy were considered according to modern guidelines. Attention was also paid to non-drug methods of prevention, guidelines on dietary treatment in gout were presented.

Keywords: gout, hyperuricemia, relief of acute fit of arthritis, hypo-urate therapy, dietary treatment.

Подагра является наиболее частой причиной артрита [1], что обусловлено отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в суставах и мягких тканях. Для формирования кристаллов МУН необходима персистирующая гиперурикемия. При повышении сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) происходит насыщение тканей МУН, что создает условия для его кристаллизации и, соответственно, манифестации подагры [2]. Порог насыщения МК составляет около 7 мг/дл (420 мкмоль/л), хотя для пациентов с подагрой рекомендуется достигать сывороточный уровень МК менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л), поскольку такой уровень МК приводит к более быстрому уменьшению кристаллических отложений МУН [3–6].

Достигнутые в настоящее время успехи в понимании основных механизмов развития хронической гиперурикемии и подагры позволили пересмотреть многие положения, лежащие в основе диагностики и лечения заболевания. Между тем, несмотря на успехи в понимании патофизиологии подагры и доступность эффективных методов лечения, подагра остается плохо контролируемым заболеванием во всех странах [7, 8]. Пожалуй, самой распространенной проблемой является низкая приверженность пациентов к снижению сывороточного уровня МК, что главным образом связано с недостаточным пониманием цели терапии подагры и врачами, и пациентами. Целесообразно объяснить пациентам цель лечения [9–11], которая

заключается в растворении имеющихся отложений кристаллов МУН путем снижения сывороточного уровня МК ниже точки насыщения сыворотки уратами и купировании приступов артрита, если таковые возникают. Следует также поддерживать сывороточный уровень МК ниже порога насыщения, чтобы избежать образования новых кристаллов.

Целью настоящей статьи было представить практический обзор существующих подходов к управлению заболеванием в четырех аспектах: немедикаментозные методы профилактики и лечения гиперурикемии; купирование острого приступа артрита; уратснижающая терапия, направленная на профилактику приступов артрита и образование тофусов; профилактика приступов артрита при инициации уратснижающей терапии.

Лечение подагры в соответствии с современными рекомендациями направлено на улучшение исходов заболевания. Эффективность лечебно-профилактических вмешательств при подагре зависит от четкого следования предложенной в них концепции лечения [4, 12, 13].

Немедикаментозные методы профилактики

Немедикаментозные методы профилактики, нацеленные на модификацию факторов образа жизни, связанных с риском развития гиперурикемии, предусматривают индивидуальное или групповое профилактическое консультирование по актуальным вопросам диетотерапии, контролю массы тела при ожирении, достижению целевых уровней артериального давления, коррекции нарушений углеводного и липидного обмена.

Ожирение является ведущим фактором риска подагры, особенно у мужчин, соответственно, контроль массы тела оказывает существенное влияние на частоту приступов подагры [14]. Снижение веса за счет ограничения общей калорийности пищи и потребления углеводов благотворно влияет на уровни сывороточного урата у пациентов с подагрой [15, 16].

Следует отметить, что в настоящее время пересмотрены некоторые принципиальные позиции по диетотерапии при подагре. Так, рекомендация по жесткому ограничению в пищевом рационе пуриносодержащих продуктов распространяется только на животные производные (мясо, морепродукты), поскольку именно такая мера способствует снижению сывороточного уровня мочевой кислоты. При этом богатая пуринами растительная пища не оказывает существенного влияния на урикемию [4, 17]. Показано, что потребление обезжиренных молочных продуктов [18, 19], растительных масел и овощей ассоциируется с уменьшением риска гиперурикемии и приступов подагры [4, 12]. Витамин С увеличивает почечную экскрецию мочевой кислоты, поэтому его можно использовать в качестве дополнительной меры при терапии подагры [20, 21]. Безопасным в отношении сывороточного уровня МК и риска развития подагры считается потребление небольшого количества сухого вина [20, 22]. При этом потребление пива, в т. ч. безалкогольного, крепких спиртных напитков, а также подслащенных безалкогольных напитков с высоким содержанием фруктозы должно быть ограничено максимально [20, 23–25].

Несмотря на то, что основная масса клинических исследований затрагивают оценку эффективности диетотерапии

¹ Контактная информация:
mshupina@mail.ru

в аспекте профилактики риска развития подагры, а не управления частотой приступов артрита у лиц с верифицированным диагнозом, рекомендации по модификации образа жизни должны даваться всем пациентам с подагрой, в т. ч. получающим медикаментозную терапию.

Купирование острого приступа подагрического артрита

В современных рекомендациях в качестве препаратов первой линии противовоспалительной терапии рассматриваются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), колхицин и глюкокортикостероиды (ГК) [4, 12, 13]. Сравнительно недавний систематический обзор показал, что НПВС (в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2), ГК (перорально и внутримышечно), колхицин и ингибитор ИЛ-1 β (канакинумаб) являются эффективными методами лечения острых приступов [26]. Целесообразность персонализированного выбора режима терапии обусловлена и индивидуальными особенностями больного, и гетерогенностью собственно подагрического процесса, протекающего с вовлечением многих органов и систем организма, что существенно модифицирует фармакодинамику препаратов, приводя к кумуляции нежелательных эффектов.

Терапия НПВС занимает лидирующие позиции в лечении как острого приступа, так и хронического подагрического артрита. Считается, чем раньше назначен препарат, тем быстрее может быть достигнут анальгетический эффект. НПВС следует использовать в максимальных суточных дозах, которые могут быть уменьшены по мере ослабления симптоматики. Выбор конкретного НПВС во многом зависит от личных предпочтений. И селективные ингибиторы ЦОГ-2, и традиционные НПВС эффективны при лечении острых приступов подагрического артрита. Недавний систематический обзор, объединяющий результаты шести рандомизированных клинических исследований (851 пациент), продемонстрировал одинаковый эффект эторикоксиба (120 мг в сутки), индометацина и диклофенака при остром артрите, с лучшей у эторикоксиба переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта [27]. Другой селективный ингибитор ЦОГ-2 — цефекоксиб также обнаружил сопоставимый с индометацином эффект в отношении умеренной и выраженной боли у пациентов с острым подагрическим артритом [28]. Еще в одном систематическом обзоре

был сделан вывод о том, что НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 обнаруживают эквивалентные преимущества в плане уменьшения боли, отечности и улучшения общего самочувствия, однако традиционные НПВС отличаются большей частотой отмены из-за нежелательных явлений [29].

Колхицин — алкалоид, получаемый из растения безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*), используется для лечения острой подагры на протяжении многих десятилетий. Клинические исследования и ежедневная рутинная практика демонстрируют высокую частоту побочных эффектов при применении колхицина, которые, вероятно, можно объяснить назначением в прошлые годы более высоких доз препарата, чем рекомендованы в настоящее время. По крайней мере, большое многоцентровое исследование пациентов с подагрой и сохраненной функцией почек убедительно показало сопоставимую эффективность двух режимов терапии острого подагрического артрита: низкодозового (1,8 мг колхицина в сутки: 1,2 мг сразу и 0,6 мг через час) и высокодозового (4,8 мг колхицина в сутки: 1,2 мг сразу и по 0,6 мг каждый час; 6 раз), с существенно меньшей частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в группе с низкой дозой. Причем эффективность низких доз колхицина была эквивалентна высоким в том случае, если колхицин в низких дозах назначался в течение первых 12 часов после начала острого приступа артрита [30]. Клиническая практика показывает, что колхицин оказывается гораздо менее эффективным, если его назначают после 12–24 часов от начала приступа. Соответственно, более позднее назначение может потребовать больших доз препарата, что практически всегда заканчивается развитием нежелательных лекарственных реакций.

Согласно современным национальным рекомендациям для купирования острой атаки артрита целесообразным считается назначение у большинства пациентов низких доз колхицина (1,5 мг в первые сутки (1 мг сразу и через 1 час еще 0,5 мг) и по 1 мг со следующего дня) [13].

Назначение ГК для купирования острого приступа подагры возможно в виде внутрисуставных (после удаления синовиальной жидкости), внутримышечных инъекций или внутрь.

Пероральный прием преднизолона в суточной дозе 30–35 мг/сут демон-

стрирует высокую эффективность [31, 32] и рекомендуется группами Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) в качестве терапии первой линии при лечении острого приступа подагры [12, 33]. При этом стартовая доза преднизолона 30–35 мг/сут назначается на несколько (3–6) дней с последующей быстрой (в течение 1 недели) полной отменой.

Внутримышечное введение ГК может быть применено в случаях полиартикулярного поражения суставов [34]. Внутрисуставные инъекции стероидов оказываются очень эффективными и рекомендуются как ACR, так и EULAR при моно- или полиартикулярном поражении суставов, несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований [12, 33].

Однако важно отметить, что, вопреки бытующему мнению, прием преднизолона не эффективнее НПВС. Так, сравнение двух режимов терапии (преднизолон 35 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут) у пациентов с острым подагрическим артритом показало отсутствие различий в динамике интенсивности боли при сопоставимой частоте нежелательных эффектов [35]. Кроме того, ГК не безопаснее НПВС, поскольку способны усугубить течение артериальной гипертензии и сахарного диабета [36]. В исследовании [37] частота побочных эффектов даже на однократное внутрисуставное введение ГК (бетаметазон 7 мг) оказалась чрезвычайно высокой: у 73% пациентов обнаружилось клинически значимое повышение уровня систолического артериального давления, у 23% — гликемия натощак, у 13% — ЭКГ-признаки ишемии миокарда.

При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВС, колхицина и ГК, а также отсутствии текущей инфекции, с целью купирования острого артрита возможно применение моноклональных антител к ИЛ-1 (канакинумаб) [12].

Уратснижающая терапия

Уратснижающая терапия, основной целью которой является предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов МУН, возможна посредством достижения уровня МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (< 360 мкмоль/л), при котором процесс кристаллизации МК приостанавливается, а депозиты кристаллов

в тканях постепенно растворяются. Для пациентов с тяжелой тофусной подагрой, хроническим артритом и частыми атаками предпочтительно поддержание целевого сывороточного уровня МК ниже 300 мкмоль/л, поскольку это способствует более быстрому рассасыванию тофусов [12, 33].

Нужно заметить, что целесообразность регулярного контроля гиперурикемии на фоне уратснижающей терапии признается далеко не всеми исследователями. По крайней мере, данный подход был опротестован группой ACR, которая рекомендовала врачам назначать терапию подагры с целью управления симптомами, а не уровнем урикемии [38]. Между тем многочисленные клинические и патофизиологические исследования свидетельствуют о том, что снижение уровня МК ниже точки насыщения сывотки уратами является лучшим и самым надежным способом контроля симптомов подагры в долгосрочной перспективе и что назначение уратснижающей терапии без отслеживания темпов снижения уровня урикемии является частым поводом отказа от лечения подагры для многих пациентов [4, 12, 33].

Поскольку у значительной доли больных хроническое воспаление, обусловленное депозитами моноурата натрия, предшествует клинической манифестации заболевания, то зачастую лечащему врачу довольно сложно принять решение, когда начинать лекарственную уратснижающую терапию: сразу после первого приступа или после повторения двух и более атак острого артрита.

Разумеется, уратснижающая терапия показана всем пациентам со стойкой гиперурикемией и острыми атаками артрита (в том числе в анамнезе), хроническим артритом, наличием тофусов (независимо от их локализации и методов выявления: при осмотре, методами лучевой визуализации). Пациентам с дебютом подагры в возрасте моложе 40 лет, при наличии коморбидной патологии (заболевание почек, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) уратснижающая терапия должна быть инициирована сразу после первого приступа подагры, вне зависимости от уровня гиперурикемии. Проведение уратснижающей терапии в других случаях (при неосложненной подагре) показано при неэффективности нефармакологических методов лечения.

Уратснижающими препаратами являются аллопуринол и фебуксостат. Мишенью действия этих препаратов является ключевой фермент пуринового обмена — ксантиноксидаза, которая обеспечивает окисление гипоксантина до ксантина и далее ксантина — до МК. В этой сложной реакции превращения МК из гипоксантина высвобождаются супероксидные анионы и молекулярный кислород, способные вызывать оксидативный стресс и повреждение тканей [39].

Аллопуринол является ингибитором ксантиноксидазы, впервые введенным в клинику в шестидесятые годы. Сегодня он признан препаратом базисной терапии подагры. По своей химической природе аллопуринол — аналог гипоксантина. Механизм действия аллопуринола весьма интересен: в начале реакции он действует в качестве субстрата фермента ксантиноксидазы, а затем — в качестве ее ингибитора. Так, вначале ксантиноксидаза гидроксилирует аллопуринол, превращая его в аналог гипоксантина — аллоксантин (оксипуринол). А далее аллоксантин, прочно связываясь с активным центром ксантиноксидазы, содержащим ион молибдена, меняет ее свойства, в результате чего последующего этапа превращения МК не происходит. Кроме ингибирования трансформации гипоксантина в МК, аллопуринол устраняет выработку продуктов оксидативного стресса [39].

В клинической практике широко используемая доза аллопуринола составляет 300 мг/сут (90–95% пациентов с подагрой) [40], но для контроля гиперурикемии этого довольно часто бывает недостаточно. Так, по данным исследования [41] только 53% пациентов с подагрой достигли сывороточного уровня МК менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на аллопуриноле 300 мг в день, но когда доза препарата была увеличена до 450–600 мг в сутки, то к целевому уровню МК приблизилась все 100% испытуемых. В другом исследовании только 26,0% пациентов, получавших 300 мг аллопуринола в сутки, достигли целевого уровня МК ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л), тогда как 78% пациентов смогли достичь целевых значений только при повышении суточной дозы аллопуринола свыше 600 мг в сутки [42]. Таким образом, стандартная доза аллопуринола 300 мг в сутки зачастую недостаточна для достижения цели и должна титроваться в большую сторону, с учетом целевого уровня МК. Еще один важный момент, который должен

учитываться при выборе оптимальной дозы препарата, — это состояние функции почек, поскольку ключевой метаболит аллопуринола — оксипуринол выводится главным образом почками [43]. В свое время, чтобы иметь возможность контролировать токсичность препарата, были предложены правила титрования дозы аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина [44], но эта мера довольно часто не позволяла достичь целевых уровней МК [45].

В настоящее время рекомендуется назначать аллопуринол в исходно низкой дозе (50–100 мг в сутки) с последующим увеличением дозы (при необходимости) по 100 мг каждые 2–4 недели, что особенно важно у пациентов с почечной недостаточностью [5, 13]. Такое медленное титрование дозы снижает вероятность острого приступа после старта терапии [3]. Хотя в двух недавних исследованиях было показано, что опасения по поводу вероятности развития острой атаки артрита нередко бывают преувеличенными [46, 47]. По крайней мере, приостанавливать ранее начатую уратоснижающую терапию в случае вспышки острого артрита у большинства больных нет оснований.

Во всяком случае, аллопуринол следует назначать не ранее чем через 2 недели после купирования приступа острого артрита, постепенно титруя дозу до эффективной и отслеживая возможные нежелательные явления, частота которых существенно возрастает параллельно увеличению дозы.

К сожалению, аллопуринол относится к препаратам, на высокие дозы которого возможно развитие серьезных нежелательных явлений в виде прогрессирующей почечной недостаточности, гепатотоксичности, тяжелых аллергических реакций, в т.ч. синдрома Стивенса–Джонсона, эпидермального некролиза, DRESS-синдрома [48, 49]. К возможным причинам развития таких тяжелых реакций на аллопуринол относят носительство гена HLA-B 5801, которое с высокой частотой встречается в разных этнических популяциях и максимально распространено в Азии (17%). В России носительство аллеля HLA-B 5801 сопоставимо с таковым в азиатских странах и выше, чем в странах Европы [50].

Впервые за 50 лет в качестве альтернативы аллопуринолу был разработан и внедрен в клиническую практику фебуксостат — сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы. Мощный уратснижающий эффект препарата связан с селективным пода-

влением двух изоформ ксантиноксидазы. Известно, что фебуксостат образует прочные высокоаффинные связи с активным молибденовым центром как окисленной, так и восстановленной изоформ ксантиноксидазы. Аллопуринол образует комплексы только с восстановленной изоформой фермента. Поскольку обе изоформы ксантиноксидазы, легко обмениваясь ионами молибдена, могут быстро переходить из одной в другую, это позволяет энзиму ускользать от эффекта аллопуринола. На фоне приема аллопуринола восстановленная форма фермента, под действием спонтанной реоксидации молибденового центра, способна очень быстро реактивироваться. Для фебуксостата характерно длительное и плотное заполнение узких каналов, ведущих к молибденовому центру, обеспечивающее прочность связей и устойчивость энзима к действию каскада окислительных кофакторов. Наконец, фебуксостат, в отличие от аллопуринола, не вступает в иные пуриновые и пиримидиновые реакции, что обеспечивает его селективность и адресное воздействие на синтез МК [51].

Важным преимуществом фебуксостата является смешанный (печеночный и почечный) метаболизм. В отличие от аллопуринола, препарат не требует корректировки дозы у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью и общей коморбидностью, которая с высокой частотой отмечается у пациентов с подагрой [52]. Недавние исследования показали, что эффективность и безопасность фебуксостата сохраняется у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин [53]. Между тем Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) рекомендует взвешенный подход к титрованию дозы фебуксостата пациентам со сниженной (< 30 мл/мин) скоростью клубочковой фильтрации [54].

В ходе масштабных клинических исследований (APEX, FACT, CONFIRMS, CACTUS, FORTE) фебуксостат доказал более мощный, чем у аллопуринола или плацебо, эффект [55].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании (с общей численностью больных 760 человек, у 35% из которых имелось легкое или умеренное снижение почечной функции) 52-недельная терапия фебуксостатом в дозах, одобренных для использования в ЕС (80 и 120 мг/день), была значительно более эффективной в отношении снижения сывороточного уровня МК у пациентов с гиперури-

кемией и подагрой, чем аллопуринол, в дозах, обычно назначаемых в клинической практике (100–300 мг/день). Так, целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л) достигли 53% пациентов, принимавших 80 мг фебуксостата, 62% больных, принимавших 120 мг фебуксостата, и 21% принимавших 300 мг аллопуринола ($p < 0,001$) [56].

Фебуксостат продемонстрировал большую эффективность в снижении урикемии, чем аллопуринол, у пациентов с почечной недостаточностью. Так, в ходе 28-недельного многоцентрового двойного слепого исследования III фазы CONFIRMS с участием 2269 пациентов с подагрой, которые были рандомизированы на 4 группы терапии в зависимости от функции почек: фебуксостат в дозах 40 мг/сут и 80 мг/сут и аллопуринол в дозах 200 мг/сут и 300 мг/сут, было обнаружено, что применение аллопуринола в 300 мг/сут и фебуксостата в дозе 40 мг/сут способствует достижению целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л) более чем в 45% случаев. У пациентов, получавших фебуксостат в дозе 80 мг/сут, результат статистически значимо превосходил результаты в двух других группах — 67% ($p < 0,001$). Подобные результаты были получены при сравнении групп с различной степенью почечной недостаточности: 72% больных, получавших 80 мг/сут фебуксостата, достигли целевых уровней МК, тогда как в группах, принимавших 40 мг/сут фебуксостата или аллопуринол, таких больных было 50% и 42% соответственно [57].

В 28-недельном двойном слепом клиническом исследовании, которое включало 1067 пациентов с подагрой и гиперурикемией более 480 мкмоль/л, пациенты были рандомизированы на группы фебуксостат (80, 120 или 240 мг/сут), аллопуринол (100 или 300 мг/сут) или плацебо. В группах больных, получавших фебуксостат, подбор дозы осуществлялся без учета функции почек. В группах, получавших аллопуринол, учитывался уровень креатинина. Так, больные с уровнем креатинина менее 1,5 мг/дл принимали 300 мг аллопуринола, а больные с уровнем креатинина от 1,6 до 2,0 мг/дл соответственно 100 мг аллопуринола в сутки. Фебуксостат вне зависимости от дозы показал большую эффективность в поддержании уровней сывороточного уровня МК ниже 360 мкмоль/л по сравнению с аллопуринолом или плацебо. Так, доля пациентов, достигших целевых значений МК на дозе фебуксостата 80 мг, 120 мг и 240 мг, составила

соответственно 76%, 87% и 94%, тогда как количество больных, достигших целевого уровня МК на аллопуриноле в суточной дозе 300/100 мг и плацебо, составило соответственно 41% и 1% ($p < 0,05$ для всех групп фебуксостата по сравнению с аллопуринолом и плацебо) [58].

В исследованиях с длительным периодом наблюдения, 3–5-летнее лечение фебуксостатом поддерживало целевой уровень МК (< 360 мкмоль/л) у большинства пациентов. Одно из самых продолжительных исследований FOCUS продемонстрировало не только высокую эффективность фебуксостата в отношении достижения целевых уровней урикемии, но и обнаружило весьма устойчивую связь между снижением уровня МК и ликвидацией приступов артрита. Причем по мере продолжения терапии фебуксостатом преимущества терапии становились более очевидными [59].

В более позднем ретроспективном исследовании, в котором сравнивалась эффективность фебуксостата и аллопуринола, также была отмечена большая эффективность фебуксостата (40 мг/сут или 80 мг/сут) по сравнению с аллопуринолом (300 мг/сут) в снижении сывороточного уровня МК. Причем исследование показало, что на терапии фебуксостатом клинический эффект достигается быстрее [60].

Переносимость фебуксостата во всех клинических исследованиях была хорошей, а частота нежелательных явлений низкой [58, 61, 62]. Сообщаемые побочные эффекты включали нарушения функции печени, диарею и доброкачественные кожные высыпания, о которых сообщалось примерно у 3% пациентов во время испытаний фазы III. Сообщения о развитии серьезных кожных реакций были крайне редкими [63]. Причем кожные реакции на фебуксостат проявлялись чаще у пациентов с ранее предшествующей кожной непереносимостью аллопуринола. При этом было показано, что повышенный риск кожных реакций у таких пациентов возникает не из-за перекрестной реактивности, а из-за повышенной вероятности того, что любой пациент с аллергической реакцией на известный препарат развивает реакцию кожи на другое лекарственное средство [64]. Было отмечено, что фебуксостат — препарат выбора для пациентов с предшествующей сыпью или реакцией гиперчувствительности на аллопуринол [65], хотя не исключено, что в редких случаях реакция гипер-

чувствительности на фебуксостат также возможна [66].

Причины отмены также были реже у фебуксостата, за исключением приступов подагры, которые чаще встречались на терапию фебуксостатом (вероятно, из-за более глубокого и более быстрого снижения сывороточного уровня МК при назначении относительно более высоких доз (120–240 мг/сут) препарата).

Препарат применяется в Европе и США с 2008 г. В настоящее время он разрешен к применению в РФ. Рекомендованная доза фебуксостата — 80 мг 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена до 120 мг в сутки. Общая тактика применения фебуксостата не отличается от таковой при назначении аллопуринола. Лечение фебуксостатом не рекомендуется начинать во время острого артрита.

Профилактика приступов острого артрита при инициации уратснижающей терапии

Увеличение частоты приступов артрита в течение первых недель и даже месяцев после старта уратснижающей терапии происходит независимо от препарата (аллопуринол, фебуксостат) в результате быстрых изменений сывороточного уровня мочевой кислоты [4, 12, 13]. Для профилактики приступов артрита рекомендовано в течение первых 6 месяцев от инициации терапии использовать колхицин в дозе 0,5–1,0 мг/сут или НПВС в низких дозах (с обязательной гастропротекцией при наличии показаний).

В случаях почечной недостаточности или при лечении статинами врач и пациент должны иметь настороженность в отношении потенциальной нейро- и миотоксичности на применение колхицина в качестве средства профилактики острых приступов артрита. Следует также избегать сочетанного назначения ингибиторов Р-гликопротеина (циклопорин А) или ингибиторов CYP3A4 (кларитромицин, эритромицин, кетоконазол, дилтиазем, верапамил и др.) [67].

Таким образом, современные подходы к лечению подагры позволяют управлять заболеванием при достижении целевых уровней МК в сыворотке крови, опираясь на технологии профилактического консультирования и обучения пациентов, а также применения ингибиторов ксантиноксидазы. Фебуксостат является хорошо исследованным уратснижающим средством, которое обеспечивает

эффективную альтернативу аллопуринолу в лечении подагры у широкого круга пациентов. ■

Литература

1. Roddy E., Choi H. Epidemiology of gout // *Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40: 155–175.
2. Mandal A. K., Mount D. B. The molecular physiology of uric acid homeostasis // *Annu Rev Physiol.* 2015; 77: 323–334.
3. Zhang W., Doherty M., Bardin T., Pascual E., Barskova V., Conaghan P. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1312–1324.
4. Khanna D., Fitzgerald J., Khanna P., Bae S., Singh M., Neogi T. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part I: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1431–1446.
5. Sivera F., Andrés M., Carmona L., Kydd A., Moi J., Seth R. et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3 e initiative // *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 328–333.
6. Pascual E., Andrés M., Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution? // *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 635–637.
7. Roddy E., Zhang W., Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations // *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1311–1315.
8. Pascual E., Sivera F. Why is gout so poorly managed? // *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1269–1270.
9. Riedel A., Nelson M., Joseph-Ridge N., Wallace K., MacDonald P., Becker M. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims // *J Rheumatol.* 2004; 31: 1575–1581.
10. Harrold L., Andrade S., Briesacher B., Raebel M., Fouayzi H., Yood R. et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout // *Arthritis Res Ther.* 2009; 11: R46.
11. Rees F., Jenkins W., Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study // *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 826–830.
12. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (1): 29–42.
13. Елуцев М. С. Подагра. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 372–385.
14. Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study // *Arch Intern Med.* 2005; 165 (7): 742–748.
15. Desseim P. H., Shipton E. A., Stanwix A. E., Joffe B. I., Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study // *Ann Rheum Dis.* 2000; 59 (7): 539–543.
16. Timmers S., Konings E., Houtkooper R. H. et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans // *Cell. Metab.* 2011. Vol. 14 (5). P. 612–622.
17. Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W., Willett W., Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men // *N Engl J Med.* 2004; 350 (11): 1093–1103.
18. Dalbeth N., Wong S., Gamble G. D., Horne A., Mason B., Pool B. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial // *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (9): 1677–1682.
19. Dalbeth N., Ames R., Gamble G. D. et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomized controlled trial // *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (6): 929–934.
20. Kanbara A., Seyama I. Effect of urine pH on uric acid excretion by manipulating food materials // *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids.* 2011; 30 (12): 1066–1071.
21. Towiwat P., Li Z. G. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout // *Int J Rheum Dis.* 2015; 18 (5): 495–501.
22. Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W., Willett W., Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study // *Lancet.* 2004; 363 (9417): 1277–1281.
23. Choi H. K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study // *BMJ.* 2008; 336 (7639): 309–312.
24. Choi H. K., Willett W., Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women // *JAMA.* 2010; 304 (20): 2270–2278.
25. Kedar E., Simkin P. A. A perspective on diet and gout // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 19 (6): 392–397.
26. Khanna P., Gladue H., Singh M., Fitzgerald J., Bae S., Prakash S. et al. Treatment of acute gout: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 31–38.
27. Zhang S., Zhang Y., Liu P., Zhang W., Ma J., Wang J. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis // *Clin Rheumatol.* June. 2015; Epub ahead of print.
28. Schumacher H., Berger M., Li-Yu J., Pérez-Ruiz F., Burgos-Vargas R., Li C. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a

- randomized controlled trial // *J Rheumatol*. 2012; 39: 1859–1866.
29. Van Durme C., Wechalekar M., Buchbinder R., Schlesinger N., van der Heijde D., Landewé R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD010–120.
30. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Bennett K., Kook K.A., Crockett R.S., Davis M.W. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study // *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (4): 1060–1068.
31. Man C. Y., Cheung I. T., Cameron P.A., Rainer T.H. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial // *Ann Emerg Med*. 2007; 49 (5): 670–677.
32. Rainer T.H., Cheng C.H., Janssens H.J., Man C.Y., Tam L.S., Choi Y.F. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial // *Ann Intern Med*. 2016; 164 (7): 464–471.
33. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., Singh M.K., Bae S., Neogi T. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (10): 1447–1461.
34. Bernal J.A., Quilis N., Andrés M., Sivera F., Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure // *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7 (2): 135–144.
35. Janssens H.J., Janssen M., van de Lisdonk E.H., van Riel P.L., van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial // *Lancet*. 2008; 371 (9627): 1854–1860.
36. Richette P., Bardin T. Should prednisolone be first-line therapy for acute gout? // *Lancet*. 2008; 372 (9646): 1301.
37. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Ч. III. Частота развития нежелательных реакций // *Научно-практическая ревматология*. 2009; № 2. С. 38–42.
38. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the american college of physicians // *Ann Intern Med*. 2017; 166 (1): 58–68.
39. McLean L., Becker M.A. The pathogenesis of gout. *Rheumatology Fourth Edition*. Edited by Hochberg M. C., Silman A.J., Smolen J.S. Philadelphia, 2008. P. 1813–27.
40. Annemans L., Spaepen E., Gaskin M., Bonnemare M., Malier V., Gilbert T. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005 // *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (7): 1021–1030.
41. Pérez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calabozo M., Herrero-Beites A., García-Erauskin G., Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout // *Ann Rheum Dis*. 1998; 57: 545–549.
42. Reinders M., van Roon E., Jansen T., Delsing J., Griep E., Hoekstra M. et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol // *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 51–56.
43. Jennings C., Mackenzie I., Flynn R., Ford I., Nuki G., De Caterina R. et al. Up-titration of allopurinol in patients with gout // *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44: 25–30.
44. Hande K., Noone R., Stone W. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency // *Am J Med*. 1984; 76: 47–56.
45. Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout // *J Rheumatol*. 2006; 33: 1646–1650.
46. Taylor T., Mecchella J., Larson R., Kerin K., Mackenzie T. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial // *Am J Med*. 2012; 125: 1126–1134.
47. Hill E., Sky K., Sit M., Collamer A., Higgs J. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial // *J Clin Rheumatol*. 2015; 21: 120–125.
48. Lin M.S., Day Y.S., Pwu R.F. et al. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study // *Intern Med J*. 2005; 35 (3): 188–190.
49. Yaylaç S., Demir M.V., Temis T. et al. Allopurinol-induced DRESS syndrome // *Indian J Pharmacol*. 2012; 44 (3): 412–414.
50. Елисеев М.С. Современные возможности терапии подагры: «вверх по спирали» или «бег на месте» // *Ревматология, травматология, ортопедия*. 2017; 2: 20–22.
51. Zhao L., Takano Y., Horiuchi Y. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway // *Arthr Rheum*. 2003; 48 (suppl. 9): 531.
52. Richette P., Clerson P., Périssin L., Flipo R., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis // *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 142–147.
53. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers // *Joint Bone Spine*. 2016; 364 p.
54. EMA® product information. 2015; Available at: <http://www.ema.europa.eu>.
55. Frampton J.E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout // *Drugs*. 2015, Mar; 75 (4): 427–438. DOI: 10.1007/s40265–015–0360–7.
56. Becker M.A., Schumacher H.R., Jr, Wortmann R.L., MacDonald P.A., Eustace D., Palo W.A. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // *N Engl J Med*. 2005; 353 (23): 2450–2461.
57. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinosa L. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in treatment of hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // *Arthritis Res. Ther*. 2010; 12 (2): ID R63.
58. Schumacher H., Becker M., Wortmann R., MacDonald P., Hunt B., Streit J. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1540–1548.
59. Schumacher H., Becker M., Lloyd E. et al. Febuxostat is the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study // *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (2): 188–194.
60. Singh J., Akhras K., Shiozawa A. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort // *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 120–139.
61. Huang X., Du H., Gu J., Zhao D., Jiang L., Li X. et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia // *Int J Rheum Dis*. 2015; 17: 679–686.
62. Tausche A., Reuss-Borst M., Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice—a multicentre, open-label, prospective observational study // *Int J Rheumatol*. 2014; 27: 1–6.
63. Chou H.Y., Chen C.B., Cheng C.Y., Chen Y.A., Ng C.Y., Kuo K.L. Febuxostat-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) // *J Clin Pharm Ther*. 2015; 40 (6): 689–692.
64. Bardin T., Chales G., Pascart T., Flipo R.M., Korng Ea H., Roujeau J.C. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment // *Joint Bone Spine*. 2016; 83 (3): 314–317.
65. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions // *J Rheumatol*. 2011; 38: 1957–1959.
66. Abeles A. Febuxostat hypersensitivity // *J Rheumatol*. 2012; 39: 659–671.
67. Terkeltaub R.A. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3 A4/P-glycoprotein inhibitors // *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 2226–2237.

Аденурик®

фебуксостат

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹



< 360
мкмоль/л

Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

- ☀ Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки³
- ☀ Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии⁴
- ☀ Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов¹

Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016.

2. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print]

3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273-82.

4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188-194.

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой** - головная боль; приступы подагры*; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь, отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016. RU_ADE-01-2017. Одобрено 04.2017.

Роль вирусной инфекции в дебюте и развитии псориаатической эритродермии: подходы к комплексной терапии

Я. В. Кашеева¹, кандидат медицинских наук
Н. Н. Филимонкова, доктор медицинских наук
М. М. Кохан, доктор медицинских наук, профессор

ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

Резюме. С целью определения возможного участия различных герпесвирусов в формировании тяжелых форм псориаза обследовано 149 больных псориазом. Разработанный и апробированный метод комплексной терапии больных псориаатической эритродермией с включением отечественного иммунотропного препарата с противовирусным действием оказался эффективным и безопасным.

Ключевые слова: псориаз, псориаатическая эритродермия, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека, лимфотропное герпесвирусное инфицирование, противовирусная терапия.

Abstract. In order to determine the possible involvement of different herpes viruses in the formation of severe psoriasis, 149 psoriasis patients were examined. Method of complex therapy of patients with psoriatic erythroderma was designed and tested, with inclusion of domestic immunotropic drug with antiviral effect, which was recognized effective and safe.

Keywords: psoriasis, psoriatic erythroderma, Epstein–Barr virus, human herpes virus, lymphotropic herpes virus infection, antiviral therapy.

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических дерматозов, которым страдает до 3% населения земного шара [1, 2], а в последние годы рядом исследователей отмечается рост заболеваемости псориазом в молодом возрасте, увеличение удельного веса тяжелых, резистентных к традиционной терапии форм (псориаатическая эритродермия и др.), нередко приводящих к инвалидизации [3, 4].

Псориаатическая эритродермия развивается у 2,5–3,0% больных псориазом, составляя более половины случаев осложненных форм заболевания, часто рецидивирующих, нередко угрожает жизни больного, требует системной терапии на госпитальном этапе [5, 6]. Среди причин развития тотального поражения кожи при псориаатической эритродермии обсуждаются

такие, как нерациональная терапия, сопутствующие вирусные или бактериальные инфекции, алкоголизация и активное курение, механические повреждения, применение некоторых лекарственных средств и эмоциональный стресс [2, 7]. Однако окончательный спектр триггеров псориаатической эритродермии не определен и является предметом научных исследований [8, 9].

С этих позиций изучается возможность участия вирусов в этиопатогенезе псориаза и при формировании его тяжелых форм. Рассматриваются вирусы семейства *Herpesviridae* (ВГЧ 6-го типа, ВГЧ 8-го типа, ВЭБ), что теоретически обосновывается хронической персистенцией вирусов в иммунокомпетентных клетках (Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах), при которой активируется продукция цитокинов «псориаатического фенотипа»: ФНО- α , ИЛ-1 α , ИФН- γ [10, 11].

Кроме того, обсуждается возможная роль вирусного персистирования в раз-

витии аутоиммунных заболеваний, когда специфический антиген (вирус) рассматривается как запускающий фактор прямого или опосредованного взаимодействия с иммунокомпетентными клетками; возможна репликация вирусов в иммунокомпетентных клетках (Т- и В-лимфоцитах или макрофагах), как это имеет место при инфицировании вирусами семейства *Herpesviridae*. Установлено, что вирусы вызывают дисрегуляцию в иммунной системе, в том числе могут модулировать продукцию цитокинов, например ИЛ-6 и ИЛ-8. Нуклеарный фактор, контролируемый ИЛ-6 (НФ-ИЛ6), вовлечен в транскрипторную регуляцию генов белков острой фазы и распознает элементы капсидной оболочки вирусов как ИЛ-6. Вирусы семейства *Herpesviridae* синтезируют белки, служащие ловушками для хемокинов, что ведет к снижению их концентрации и противодействию развития защитных реакций [12]. Показано, что одновременный синтез ИФН- γ и других цитокинов, например ФНО-

¹ Контактная информация:
yan-kashheeva@yandex.ru

α , усиливает экспрессию МНС I класса, которая в связи с формированием аутореактивных Т-клеток может приводить к расширенному повреждению ткани, вызванному CD8⁺ цитотоксическими Т-лимфоцитами [13]. Также существует механизм запуска вирусами аутоиммунного процесса, заключающийся в синтезе антивирусных антител, которые, являясь основной защитой организма, при определенных ситуациях могут оказывать повреждающее действие по отношению к клеткам хозяина. Согласно одной из гипотез, имеет место структурное сходство детерминант HLA с антигенами некоторых патогенных микроорганизмов, в частности вирусов, благодаря чему усугубляется иммунопатологический процесс в организме [1]. Воздействие вирусов на функционирование клеток иммунной системы заключается в увеличении активности NK-киллерных клеток, индукции синтеза и освобождения провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 α , ИЛ-15, ФНО- α и ИФН- α , а также формировании вторичного иммунодефицита при персистирующей герпетической инфекции [14, 15].

Данные о наличии лимфотропных вирусов у пациентов с хроническими дерматозами в отечественной и зарубежной литературе немногочисленны. Не исключают возможность герпес-вирусов в гиперактивации лимфоцитов при псориазе и участия вирусных частиц в модификации кератиноцитов, способствующей формированию аутоиммунных нарушений. Длительное персистирование инфекции и стимуляция ею иммунокомпетентных клеток при наличии генетической предрасположенности приводят, вероятно, к инициации псориатического процесса, его непрерывно-рецидивирующему течению, формированию тяжелых форм. Так, S. Samoud обнаружил в 4 раза превышающую распространенность ВГЧ 8-го типа в биоптатах больных псориазом, чем в контрольной группе относительно здоровых лиц [16].

Лечение герпесвирусных инфекций человека на сегодняшний день представляет собой трудную задачу. Ведущее место среди этиотропных подходов занимает противовирусная химиотерапия, представленная большой группой ациклических аналогов нуклеозидов. Иммунотропная терапия

герпесвирусных инфекций включает препараты интерферонов и иммуноглобулинов, является дополнительной, однако важной составляющей комплексного лечения [17, 18].

Одним из наиболее часто встречающихся вирусов, имеющих тенденцию к ускоренной репликации и длительной персистенции в организме человека, является потенциально онкогенный представитель семейства *Herpesviridae* — вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ). Пожизненная персистенция вируса связана с тропностью ВЭБ к иммунцитам, в частности, к лимфоцитам. Проникновение ВЭБ в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих клеток CD21 — рецептор к C3d-компоненту комплемента. Он способен инфицировать другие клетки: Т-лимфоциты, NK-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты сосудов [19].

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6-го типа) репродуцируется в Т-, В-лимфоцитах и макрофагах, в большей степени поражая Т-лимфоциты. ВГЧ 6-го типа инфицирует CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁺ лимфоциты человека, способен «убивать» инфицированную им Т-клетку. Доказана иммуносупрессивная активность, которая связана с подавлением синтеза ИЛ-2 Т-лимфоцитами и ингибированием клеточной пролиферации. При этом один ВГЧ 6-го типа не вызывает иммунодефицита в организме человека [13].

Вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ 8-го типа) выделен от больных с саркомой Капоши. Инфицирует CD19⁺ В-лимфоциты, может персистировать в организме здоровых людей и активироваться в условиях сниженного иммунитета, является этиологическим фактором некоторых В-клеточных лимфом и ряда других лимфопролиферативных заболеваний [1, 20].

Приведенные данные послужили обоснованием обследования пациентов с распространенным вульгарным псориазом, в том числе с упорным, резистентным к традиционным методам лечения кожным процессом и больных псориатической эритродермией на наличие лимфотропного герпесвирусного инфицирования.

Материалы и методы исследования

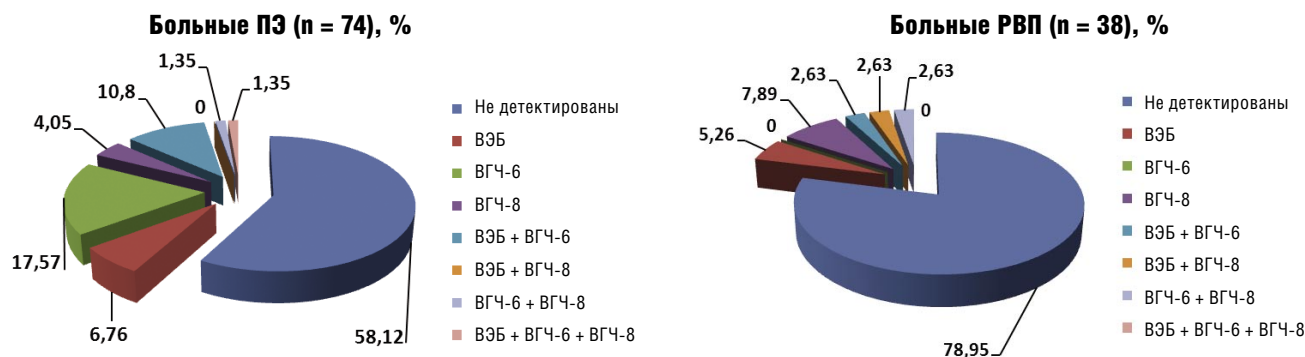
В исследование было включено 149 человек, среди них 92 пациен-

та с псориатической эритродермией и 57 больных распространенным вульгарным псориазом. При проведении клинико-анамнестического исследования у наблюдаемых больных оценивался спектр выявленных триггерных факторов дебюта и обострений псориатической эритродермии, длительность заболевания, выраженность клинических симптомов — распространенность, степень тяжести (Psoriasis Area and Severity Index — PASI), характер течения и активность псориатического процесса. Комплекс лабораторных исследований включал общий анализ крови и иммунологические исследования. Методом ПЦР в лимфоцитах периферической крови больных псориатической эритродермией и распространенным вульгарным псориазом нами проведена детекция ДНК вирусов семейства *Herpesviridae* (ВЭБ, ВГЧ 6-го типа, ВГЧ 8-го типа).

Результаты исследования

При обследовании у больных распространенным вульгарным псориазом ДНК лимфотропных герпесвирусов выявлялись в 21,1%, тогда как у пациентов с псориатической эритродермией в 41,9%, что в 2,0 раза чаще (рис. 1), чем у больных распространенным вульгарным псориазом, и в 3,8 раза чаще, чем у лиц контрольной группы (11,1%). У пациентов с псориатической эритродермией чаще всего детектировался ВГЧ 6-го типа (17,6% от числа обследованных), ВЭБ — у 6,8%, ВГЧ 8-го типа — у 4,1% больных, а также сочетание присутствия ДНК герпесвирусов у 13,5%, при этом ВГЧ 6-го типа и ВЭБ — у 10,8% пациентов. У больных распространенным вульгарным псориазом ДНК ВГЧ 8-го типа и ВЭБ детектировались у единичных больных, а сочетания вирусов лишь у 7,9% обследованных.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических особенностей течения псориатической эритродермии у больных псориатической эритродермией с лимфотропным герпесвирусным инфицированием выявил, что преимущественными триггерами развития тяжелой формы псориаза являлись герпесвирусная инфекция или острые респираторные вирусные инфекции, перенесенные перед обострением псориаза, и длительный психоэмоциональный стресс. Генерализованное поражение кожи псориатическим



Примечание. ПЭ — псориазная эритродермия; РВП — распространенный вульгарный псориаз.

Рис. 1. Спектр лимфотропных герпесвирусов у больных псориазной эритродермией и распространенным вульгарным псориазом в периферической крови

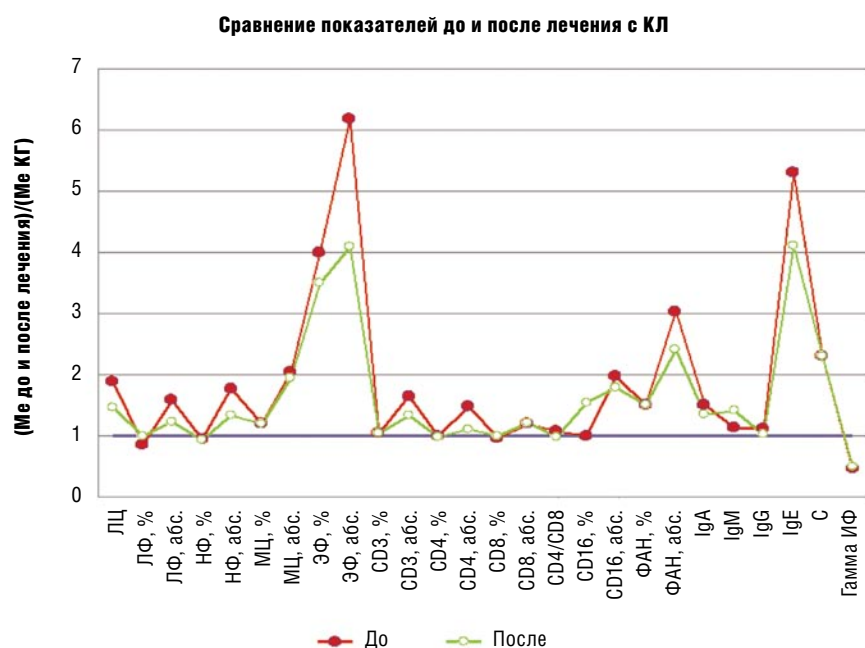
процессом происходило в ранние сроки от появления первых высыпаний (в 80,0% случаев от 1 до 3 месяцев). Наблюдались активные кожные проявления (выраженная эритема, инфильтрация, шелушение, чувство стягивания кожи, поражение ногтевых пластинок в виде онихогрифоза, подногтевого гиперкератоза и кожи волосистой части головы — «псориазная корона»), наличие длительно-го субфебрилитета и лимфаденопатии

в 100% случаев. У пациентов без лимфотропного герпесвирусного инфицирования основными триггерными факторами развития псориазной эритродермии были злоупотребление алкоголем и обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наблюдались более длительные сроки развития генерализованного поражения кожного покрова — 3–6 месяцев. Пациенты данной группы характеризовались выраженными

субъективными жалобами на зуд, шелушение, болезненность и жжение в местах высыпаний, чувство стягивания кожи, различной сочетанной коморбидной патологией желудочно-кишечного тракта.

Основываясь на полученных данных, пациентам с псориазной эритродермией с наличием лимфотропного герпесвирусного инфицирования проведена стандартная терапия, включающая короткий курс системных глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе, не превышающей 30 мг преднизолона в сутки, дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие и антигистаминные препараты, метотрексат 15–20 мг/нед, топические ГКС сильного действия, средства по уходу за кожей. В составе комплексной терапии назначался препарат Панапир (регистрационный № 000229/02–2008), обладающий противовирусным, иммунотропным действием, назначался по 5,0 мл (0,2 мг) в/в струйно с интервалом 48 часов, последующие 3 инъекции в/в струйно с интервалом 72 часа. Дополнительными факторами, обосновывающими назначение препарата Панапир, были: наличие в анамнезе герпесвирусной инфекции, связь обострений псориаза с респираторными вирусными заболеваниями, активация фокальной инфекции, детекция ДНК вирусов семейства *Herpesviridae* в лимфоцитах периферической крови, повышение абсолютного числа CD4+ лимфоцитов.

После окончания терапии у больных с псориажной эритродермией с установленным лимфотропным инфицированием клиническое выздоровление (PASI 90) достигнуто



Примечание. За 1 приняты медианные значения иммунологических параметров контрольной группы. По оси абсцисс — показатели иммунологических параметров. По оси ординат — соотношение медианных значений показателей иммунограммы больных псориажной эритродермией с лимфотропным герпесвирусным инфицированием к нормативным значениям этих показателей: до — до проведенного лечения, после — после проведенного лечения.

Рис. 2. Медианные значения кинетики иммунологических параметров пациентов с псориажной эритродермией и наличием лимфотропного герпесвирусного инфицирования до и после проведенного лечения в сравнении с контрольной группой

у 13 больных (65,0%), значительное улучшение (PASI 75) — у 5 пациентов и у двух больных (PASI 50) улучшение кожного процесса. Наблюдалось снижение среднegrupпового индекса PASI в $3,6 \pm 1,6$ раза ($63,1 \pm 5,8/16,8 \pm 1,8$), сроки стационарного лечения составили в среднем $25,0 \pm 2,0$ дня. Период ремиссии больных продолжался в течение в среднем $8,0 \pm 2,9$ месяца, а частота повторных госпитализаций за последующий 3-летний период наблюдения составила $4,1 \pm 0,9$.

Анализ иммунологических параметров до назначения лекарственной терапии выявил у больных псориатической эритродермией с лимфотропным герпесвирусным инфицированием достоверно повышенными общее количество лейкоцитов, абсолютное и относительное число ФАН, эозинофилов, абсолютное число нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, в том числе CD3+ лимфоцитов и CD4+ лимфоцитов, абсолютное и относительное число CD16+ лимфоцитов и CD19+ лимфоцитов, уровень комплемента в сыворотке крови, концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, общего Е.

Результаты лабораторных тестов после проведенного комплексного лечения с включением иммуноотропного препарата Панавир выявили достоверные изменения иммунологических параметров в сторону нормализации показателей (рис. 2).

Так, достоверно снизился уровень общего числа лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов, CD4+ лимфоцитов; повысился уровень IgM в сыворотке крови. На уровне тенденции наблюдалось снижение абсолютного числа лимфоцитов, в том числе CD3+ лимфоцитов, что свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса, коррекции нарушений факторов иммунитета у больных псориатической эритродермией с лимфотропным герпесвирусным инфицированием.

Выводы

1. Лимфотропное герпесвирусное инфицирование у пациентов с псориатической эритродермией встречалась в 2,0 раза чаще (у 41,9% обследованных), чем у больных распространенным вульгарным псориазом (21,1%), при этом наиболее часто детектировалась ДНК ВГЧ

6-го типа (17,6% от числа обследованных), ВЭБ — у 6,8%, ВГЧ 8-го типа — у 4,1% больных, а также сочетанное присутствие ДНК герпесвирусов у 13,5%, при этом ВГЧ 6-го типа и ВЭБ — у 10,8% пациентов, тогда как у больных распространенным вульгарным псориазом ДНК ВГЧ 6-го и 8-го типа, ВЭБ детектировались у единичных больных, а сочетания вирусов у 7,9%.

2. Разработанный и апробированный метод комплексной терапии с включением отечественного иммуноотропного препарата с противовирусным действием у больных псориатической эритродермией с установленным наличием лимфотропного герпесвирусного инфицирования позволил добиться клинического выздоровления с регрессом индекса PASI на 90% от исходного у 65,0% больных, значительного улучшения с уменьшением индекса PASI на 75% — у 25,0% больных; удлинения сроков клинической ремиссии до $8,0 \pm 2,9$ месяца, профилирования формирования ятрогенных осложнений; достигнутая клиническая результативность терапии сочеталась с позитивными сдвигами лабораторных критериев активности системного иммунного воспаления, в том числе показателей клеточного иммунитета.
3. Установлена рациональность детекции ДНК герпесвирусов 6-го, 8-го типов и ВЭБ в лимфоцитах периферической крови (методом ПЦР) у больных псориатической эритродермией, а при выявлении целесообразно включение препарата иммуноотропного противовирусного действия для предотвращения развития и рецидивирования эритродермического состояния у больных псориазом. ■

Литература

1. Молочков В. А. и др. Псориаз и псориатический артрит. М., 2007. 300 с.
2. Gudjonsson J. E., Elder J. T. Psoriasis: epidemiology // Clin. Dermatol. 2007; 25 (6): 535–546.
3. Кубанова А. А., Мартынов А. А., Бутарева М. М. Стационарзамещающие технологии в оказании специализированной медицинской помощи больным дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 2: 8–12.
4. Ramin T. Prevalence of psychiatric disorders in psoriatic patients: A survey study/2-nd World

psoriasis & Psoriatic arthritis conference 2009, Stockholm, June 24–28, abstracts. P. 12.

5. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А. А. Кубановой. М.: Дэкс-Пресс, 2007. 300 с.
6. Fraga N. A. et al. Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept // An Bras. Dermatol. 2011; 4 (1): 144–147.
7. Elder L. et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients // Ann. Rheum. Dis. 2012; 71 (2): 219–224.
8. Rosenbach M. et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation // J. AM. Acad. Dermatol. 2010; 62 (4): 655–662.
9. Wang T. S., Tsai T. F. Clinical experience of ustekinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: A case series // J. Dermatol. 2011; 38 (11): 1096–1099.
10. Хамаганова И. В. Современные подходы к диагностике и терапии псориаза // Лечащий Врач. 2006; 5: 50–54.
11. Neimann A. L. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // Br. J. Dermatol. 2006; 55 (5): 829–835.
12. Finlay B., McFadden G. Antiimmunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens // Cell. 2006; 124: 767–782.
13. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб, 2006. 150 с.
14. Соколова Т. Ф., Минаков Е. Ю., Долгих Т. М. Изучение иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с микст-инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae // Медицинская иммунология. 2005; 6: 433–436.
15. Kira-Roussou V. Human herpesvirus 6, 7, 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8) in haematopoietic stem cell transplantation // Haema. 2004; 7 (1): 76–81.
16. Samoud S. High prevalence of human herpes virus 8 infection in psoriasis/10 th International Congress of Dermatology 2009, Prague, May 20–24, abstracts. P. 358.
17. Кунгуров Н. В. и др. Алгоритмы терапии больных псориазом различной степени тяжести // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2013; 27 (VIII): 20–29.
18. Казмирук В. Е., Мальцев Д. В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека // Украин. мед. журн. 2012; 5 (91): 37–43.
19. Lünemann J. D. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: A continuing conundrum // Neurology. 2012; 78 (1): 11–12.
20. Махнева Н. В., Косяков Н. П., Мезенцева М. Б., Потапова Л. А. Вирус герпеса 8-го типа и его роль в патологии человека // Вопросы вирусологии. 2009; 6: 18–23.

Показатели гормонального фона при нарушении пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом

Н. С. Алексеева*,¹, кандидат медицинских наук

О. И. Салмина-Хвостова, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Белобородова**, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Койнова**

А. Т. Аспембитова**

* НГИУВ, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Новокузнецк

** ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, Томск

Резюме. В статье представлено значение гормонов, участвующих в формировании пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом. Выявлено снижение секреции мелатонина и серотонина, с развитием гиперлептинемии, гиперкортизолемии и прогрессированием инсулинорезистентности, более выраженное при нарушениях пищевого поведения. Своевременная коррекция нарушений пищевого поведения будет препятствовать развитию и прогрессированию метаболического синдрома.

Ключевые слова: нарушение пищевого поведения, мелатонин, серотонин, лептин, кортизол, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

Abstract. The article describes meaning of hormones which participate in formation of eating behavior in patients with metabolic syndrome. Reduction of melatonin and serotonin secretion was revealed, with development of hyperleptinemia, hypercortisolemia and progression of insulin-resistance, which are more pronounced in eating behavior disorders. Timely correction of eating behavior disorders will prevent development and progression of metabolic syndrome.

Keywords: eating disorders, melatonin, serotonin, leptin, cortisol, metabolic syndrome, insulin resistance.

Пищевое поведение человека направлено на удовлетворение биологических, физиологических, но также и социально-психологических потребностей. Прием пищи может быть средством разрядки психоэмоционального напряжения, компенсации неудовлетворенных потребностей, чувством наслаждения и самоутверждения, общения и поддержания определенных ритуалов. Стиль питания отражает эмоциональные потребности и душевное состояние человека. Нарушение пищевого поведения способствует развитию абдоминального ожирения и метаболического синдрома (МС) в целом [1–4]. В настоящее время пищевая аддикция рассматривается с позиций последствий стресса и нарушения регулирующей роли нейrogормонов, в частности мелатонина, серотонина и лептина [2, 5, 6]. Мелатонин обеспе-

чивает поддержание физиологических ритмов и их адаптацию к условиям внешней среды. Он вовлечен в синхронизацию многочисленных разнообразных аспектов циркадных систем, происходящую в ответ на естественное стимулирование циклом смены дня и ночи. Рецепторы к мелатонину обнаружены в различных ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза и других тканях нейrogenной и иной природы. Мелатонин является хронобиотическим и основным стрессопротективным гормоном, при естественных ритмах задает скорость обменных процессов, определяет уровень инсулинорезистентности и синтез лептина, а также другие адипокины [6, 7]. Лептин играет важную роль в формировании пищевых стереотипов. Он подавляет чувство голода и секрецию инсулина, вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц и жировой ткани, усиливает термогенез. К плейотропным эффектам лептина относят психологические и поведенческие функции. Немаловажную роль в формировании энергетического

гомеостаза играет серотонин, который контролирует дополнительный расход энергии, участвует в формировании насыщения и эмоционального комфорта [2, 8]. Цель — оценить значение гормонов, участвующих в формировании пищевого поведения у пациентов с МС.

Материал и методы исследования

В осенне-весенний период 2013–2014 гг. было проведено рандомизированное исследование среди 196 пациентов (51% женщин и 49% мужчин) с МС, в возрасте от 20 до 45 лет, длительно проживающих (более 10–15 лет) в Новокузнецке. Диагностику МС осуществляли согласно рекомендациям экспертов ВНОК (2009) [9]. Абдоминальное ожирение — окружность талии (ОТ) более 94 см выявили у 49% мужчин и ОТ более 80 см у 51% женщины. Артериальную гипертензию, повышенный уровень артериального давления (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.) зарегистрировали у 73,5% паци-

¹ Контактная информация:
natali-sim82@mail.ru

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с МС и контрольной группы (Me (Min–Max))

Показатель	Пациенты с МС	Пациенты без МС	p
Возраст, лет	36 (22–45)	35 (20–45)	0,2924
Масса тела, кг	91,5 (70,0–134,0)	71 (57–86)	< 0,0001
ИМТ, кг/м ²	30,9 (25,4–40,8)	23 (19–24,7)	< 0,0001
ОТ, см	97,0 (82,0–135)	76,0 (61–92)	< 0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,90 (3,7–7,4)	4,90 (4,0–5,5)	< 0,0001
Инсулин, мкЕД/мл	17,9 (9,0–29,7)	8,0 (5,7–11,0)	< 0,0001
НОМА-IR	4,76 (2,1–8,36)	1,74 (1–2,44)	< 0,0001
ТГ, ммоль/л	1,8 (0,9–4,7)	1,2 (0,6–1,5)	< 0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32 (0,7–2,5)	1,7 (1,4–1,7)	< 0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 (2,5–5,9)	2,4 (2–2,7)	< 0,0001
МК, ммоль/л	377 (204–674)	288,5 (199–362)	< 0,0001
САД, мм рт. ст.	134 (118–156)	120 (110–125)	< 0,0001
ДАД, мм рт. ст.	87 (76–100)	75 (70–80)	< 0,0001
hsCRP, мг/л	3,8 (2,1–7,5)	1,5 (0,5–3,96)	< 0,0001
Фибриноген, г/л	3,2 (2,5–4,4)	2,8 (2,3–3,6)	< 0,0001
hsФНО-α, пг/мл	6,2 (2,6–10,6)	0,5 (0,1–2,8)	< 0,0001
ИЛ-6, пг/мл	7,5 (3,9–14,9)	0,6 (0,1–2,9)	< 0,0001
Лептин, нг/мл	18 (3,7–56)	4,15 (2,1–10,0)	< 0,0001
Кортизол, нмол/л	700 (390–1220)	475 (200–680)	< 0,0001
Серотнин, нг/мл	80 (35–290)	160 (100–200)	< 0,0001
6-сульфатоксимелатонин, пг/мл	20,1 (11,4–36,1)	66,3 (53–77,8)	< 0,0001

ентов, повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л — у 59,7%, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин — у 20,4%, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л — у 70,4%, гипергликемию натощак — у 27,6% и нарушение толерантности к углеводам — у 10,2%, сахарный диабет (СД) 2-го типа — у 8,1%. Избыточную массу тела и ожирение диагностировали на основании индекса массы тела (ИМТ) Кетле (1997). Избыточную массу тела выявили у 37,8% пациентов с МС, ожирение 1-й степени — у 36,7%, ожирение 2-й и 3-й степени — у 20,4% и 5,1% пациентов соответственно. Критериями исключения из исследования были: терапия препаратами кальция и витамина D, длительная и частая инсоляция, прием гормональных контрацептивов, СД 2-го типа на инсулинотерапии с осложнениями,

заболевания щитовидной железы, требующие гормональной коррекции ее функции, постменопаузальный МС, сопутствующие заболевания в стадии обострения. В группе контроля было 82 пациента (52,4% женщин и 47,6% мужчин), в возрасте 20–45 лет, без абдоминального ожирения, компонентов МС. Гормональное исследование иммуноферментным анализом (ИФА) включало: определение серотонина с использованием набора Serotonin ELISA, IBL (норма 30–200 нг/мл), лептина с использованием диагностического набора Leptin ELISA, DBC (норма 3,7–11,1 нг/мл), инсулина Monobind Insulin ELISA (норма 0,7–9,0 мкМЕд/мл), кортизола (норма 190–690 нмол/л), а также адипоциткинов — hsФНО-α, Bender MedSystems (норма 0–3,22 пг/мл) и ИЛ-6 (норма 0–5 пг/мл). Определение концентрации метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина в моче проводили в 8 точках в течение суток каждые 3 часа методом ИФА

с использованием тест-системы IBL: 6-sulfatoxymelatonin (BÜHLMANN, ELISA, Hamburg). Сбор мочи проводили в 8 отдельных емкостях, согласно каждому временному промежутку. В течение ночи, когда пациент просыпался (к 3:00 и 6:00), ему рекомендовали не включать электрический свет и собирать анализы при сумеречном свете с целью исключения подавления продукции мелатонина ярким светом. На следующее утро в 6:00 натощак у пациентов определяли концентрацию в плазме крови инсулина, глюкозы, ХСЛПВП, ТГ и другие необходимые для исследования показатели, рассчитывали среднесуточную концентрацию метаболита мелатонина. При исследовании крови на серотонин пациентам предварительно рекомендовали ограничить в течение трех дней следующие продукты: чай, кофе, говядину, шоколад, цитрусовые, бобовые, сыры, курицу, яйца, рис, творог. Для диагностики инсулинорезистентности (ИР) использовали малую

Таблица 2

Показатели гормонального фона пациентов с МС в зависимости от типа пищевого поведения Me (Q₁; Q₃)

Показатели	Тип пищевого поведения			
	Рациональный	Экстернальный	Эмоциогенный	Ограничительный
6-сульфатоксимелатонин, пг/мл	26,1 (24,13; 26,91)	20,10 (19,48; 22)*	18,3 (17,74; 20,14)*	19,55 (17,28; 21,47)*
Серотонин, нг/мл	270 (261,82; 277,77)	87 (84,72; 90,95)*	67 (62,71; 68,37)*	60 (57,69; 64,67)*
Кортизол, нмоль/л	640 (603,53; 658,01)	700 (675; 735,34)***	770,18 (658,01; 843,08)*	700 (642,46; 755,54)****
Инсулин, мкЕД/мл	14,25 (13,95; 15,68)	19,20 (18,11; 20,26)*	19,0 (18,44; 20,34)*	17,6 (15,14; 19,31)***
НОМА-IR	3,38 (3,34; 3,98)	5,39 (4,93; 5,64)*	5,45 (5,01; 5,68)*	4,77 (3,94; 5,29)***
Лептин, нг/мл	12 (11,12; 16,11)	19 (18,87; 23,92)*	20 (20,69; 25,71)*	15,05 (14,51; 26,88)****
hsФНО-α, пг/мл	4,47 (4,44; 5,60)	7,45 (6,97; 7,99)*	7 (6,89; 7,72)*	6,65 (6,14; 7,69)**
ИЛ-6, пг/мл	6,10 (5,94; 6,78)	7,75 (7,34; 8,43)*	8,70 (8,23; 9,53)*	6,85 (6,54; 8,37)****

Примечание. Достоверные различия по сравнению с рациональным типом пищевого поведения при МС. * $p < 0,0001$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,05$.

модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment — НОМА). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR рассчитывали по формуле: НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5. Определение типологии нарушений пищевого поведения проводили с использованием опросников DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire) [10]. Социальный уровень, наличие вредных привычек, особенностей образа жизни, двигательной активности и пищевого рациона изучали по специально разработанной анкете.

В соответствии с требованиями биомедицинской этики, на участие в исследовании было получено информированное согласие всех обследованных лиц. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России (регистрационный № 43, от 18.04.2013). Описательная статистика использовалась для систематизации, наглядного представления материала в виде графиков и таблиц и их количественного описания. Непараметрические методы применяли для оценки статистической значимости межгрупповых различий результатов с использованием критерия парных сравнений U-теста Манна-Уитни. Обработанные данные представлялись в виде медианы (Me), минимальных и максимальных значений (Min—Max), интерквартильного размаха (Q₁, Q₃), качественные признаки представлены в виде абсолютных значений и процентной доли. Для проведения корреляционного анализа был использован критерий Спирмена, для сравнения качественных показателей применяли критерий Пирсона χ^2 . Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты лабораторных тестов, выполненных в соответствии с протоколом исследования пациентов с МС и лиц контрольной группы. Выявлены статистически значимые различия основной и контрольной групп по антропометрическим показателям (ОТ, ИМТ) и уровню АД, по лабораторным тестам, характеризующим метаболические нарушения (состояние липидного (ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), углеводного (глюкоза, инсулин, НОМА-IR) и пуринового (мочевая кислота (МК)) обменов, по уровню маркеров системного воспаления и адипоцитокинов (фибриноген, hsCRP и hsФНО-α, ИЛ-6).

При МС наблюдали достоверное нарушение секреции гормонов, участвующих в модуляции пищевого поведения и энергетического обмена (табл. 1). Мы выявили снижение среднесуточной секреции метаболитов мелатонина — в 3,3 раза меньше, чем с контрольной группой. Снижение секреции мелатонина при МС негативно влияло на показатели кортизола и серотонина. Отмечали повышение выработки кортизола при МС в 1,5 раза и снижение концентрации серотонина в 2 раза по сравнению с контрольной группой. При этом отметили обратную связь показателей метаболитов мелатонина с кортизолом ($r = -0,7505$, $p < 0,0001$) и прямую связь с серотонином ($r = 0,7836$, $p < 0,0001$). Нарушение секреции мелатонина способствует лептинорезистентности ($r = -0,8331$, $p < 0,0001$) и активации цитокинов (hsФНО-α — $r = -0,7253$, $p < 0,0001$, ИЛ-6 — $r = -0,6195$, $p < 0,0001$), что подтверждается наличием выраженных корреляционных связей.

Несбалансированное питание (преобладание в рационе пищи, богатой

легкоусвояемыми углеводами и жирами) выявили у 81,1% пациентов с МС, гиподинамию — у 85,7%. Нарушения пищевого поведения диагностировали у 75,5% пациентов, среди которых преобладал (35,7%) эмоциогенный тип пищевого поведения. Экстернальный тип пищевого поведения регистрировали у 28,6% пациентов, ограничительный — у 11,2%. При распределении типов пищевого поведения при МС в целом выявлены статистически значимые гендерные различия ($\chi^2 = 23,757$, $df = 3$, $p = 0,0001$). Рациональный тип пищевого поведения в 2,2 раза чаще наблюдали у мужчин с МС — в 34,4% случаев. Нарушения пищевого поведения преобладали у лиц женского пола, среди которых чаще диагностировали эмоциогенный тип пищевого поведения (43%). У мужчин в 34,4% случаев преобладал экстернальный тип нарушения пищевого поведения.

При распределении показателей гормонального фона в зависимости от типа пищевого поведения зарегистрировали статистически значимые различия (табл. 2).

При нарушениях пищевого поведения у пациентов с МС наблюдали более выраженные гормональные изменения, по сравнению с рациональным типом. Так, зафиксировали статистическое значимое снижение секреции метаболитов мелатонина при всех типах пищевого поведения, более выраженное при эмоциогенном типе — в 1,4 раза, по сравнению с рациональным типом ($p < 0,0001$). Нарушение секреции мелатонина негативно влияло на циркадный ритм лептина и серотонина. Наиболее высокое содержание лептина (20 (20,69; 25,71)) при соответственно низком содержании 6-сульфатоксимелатонина (18,3 (17,74; 20,14)) и серотони-

на (67 (62,71; 68,37)) выявили при эмоциогенном типе пищевого поведения. При нарушении пищевого поведения, в частности эмоциогенном типе, где в рационе пациентов чаще преобладали углеводы, наблюдали повышение адипоцитокинов ИЛ-6 (8,70 (8,23; 9,53)) и hsФНО- α (7 (6,89; 7,72)), которые негативно влияли на физиологические эффекты лептина. При этом наблюдали прогрессирование лептинорезистентности и инсулинорезистентности. В состоянии эмоционального стресса, лептинорезистентности и инсулинорезистентности наблюдали гиперкортизолемию, максимально выраженную при эмоциогенном типе (770,18 (658,01; 843,08)), которая в свою очередь способствовала увеличению абдоминального ожирения и прогрессированию компонентов МС.

Нарушение секреции мелатонина негативно влияет на циркадный ритм адипоцитокинов (лептина, ИЛ-6 и hsФНО- α), инсулина, кортизола, серотонина. Прием легкоусвояемых углеводов в состоянии эмоционального дискомфорта способствует усилению активности серотонинергических систем мозга. В условиях гиперинсулинемии наблюдается повышенная проницаемость триптофана через гематоэнцефалический барьер и усиление синтеза серотонина, который в свою очередь ускоряет насыщение. В результате потребление пищи, богатой углеводами, является определенным механизмом, стимулирующим активность серотонинергических систем мозга. При рациональном типе пищевого поведения у пациентов с МС среднесуточная секреция метаболитов мелатонина была относительно сохранена, при этом наблюдали повышение секреции серотонина. При нарушениях пищевого поведения регистрировали уже истощение серотонинергической системы и снижение секреции метаболитов мелатонина и серотонина, что также негативно сказывалось на циркадной ритмике гормонального фона пациентов с МС.

Полученные нами данные согласуются с предложенной ранее концепцией L. Witterberg и соавт. (1979) «синдрома низкого уровня мелатонина» при нарушениях психоэмоционального фона [11]. Снижение уровня мелатонина может быть причиной уменьшения уровня серотонина в головном мозге и влияния на нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы. При этом снижение уровня мелатони-

на может быть маркером для выявления нарушений пищевого поведения и психоэмоционального фона в целом. В работе, проведенной В.А. Сафоновой, Х.К. Алиевой (2000), у больных с ожирением с эмоциогенным типом пищевого поведения была выявлена обратная взаимосвязь с уровнем серотонина по сравнению с контрольной группой [5]. При этом авторы указывали на значительное снижение среднего уровня серотонина (до 0,02 мкг/л). В исследовании Л.А. Звенигородской и соавт. (2009) наиболее высокое содержание лептина (49,4 нг/мл) при соответственно самом низком уровне серотонина (0,12 нг/мл) выявили при экстернальном типе пищевого поведения [2]. В ранее проведенной нами работе мы фиксировали снижение уровня серотонина и мелатонина по сравнению с контрольной группой пациентов. Со снижением уровней мелатонина и серотонина у пациентов с МС наблюдали увеличение частоты нарушений пищевого поведения [6]. Напротив, Н.В. Аникина, Е.Н. Смирнова (2015) в своем исследовании при изучении пищевого поведения у женщин с ожирением отмечают повышение уровня серотонина, по сравнению с контрольной группой [12]. При этом утверждали, что высокий уровень серотонина не отрицает наличия нарушений пищевого поведения.

Закключение

При МС мы наблюдали снижение секреции мелатонина и серотонина, с развитием гиперлептинемии, гиперкортизолемии и прогрессированием инсулинорезистентности. Нарушение секреции мелатонина играет важную роль в гормонально-метаболических нарушениях при МС. При нарушениях пищевого поведения у пациентов с МС диагностировали более выраженные гормональные изменения, по сравнению с рациональным типом. При нарушении пищевого поведения выявили статистическое значимое снижение секреции метаболитов мелатонина, более выраженное при эмоциогенном типе — в 1,4 раза, по сравнению с рациональным типом ($p < 0,0001$). При этом наиболее высокое содержание лептина (20 (20,69; 25,71)) при соответственно низком содержании 6-сульфатоксимелатонина (18,3 (17,74; 20,14)) и серотонина (67 (62,71; 68,37)) наблюдали при эмоциогенном типе пищевого поведения. Таким образом, своевременная коррекция нарушений пищевого пове-

дения будет препятствовать развитию и прогрессированию МС. ■

Литература

1. Салмина-Хвостова О.И. Расстройства пищевого поведения при ожирении (эпидемиологический, клинко-динамический, превентивный, реабилитационный аспекты): дис. ... д.м.н. Томск, 2008. 304 с.
2. Звенигородская Л.А., Мищенко Т.В., Ткаченко Е.В. Гормоны и типы пищевого поведения, эндоканнабиноидная система, пищевая аддикция в развитии метаболического синдрома // Гастроэнтерология. Приложение Consilium medicum. 2009; 1: 73–82.
3. Малкина-Пых И.Г. Терапия пищевого поведения. М.: Из-во «Эксмо», 2007. 1040 с.
4. Ротов А.В., Гаврилов М.А., Бобровский А.В., Гудков С.В. Агрессия как форма адаптивной психологической защиты у женщин с избыточной массой тела // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 1999; 1: 81–83.
5. Вознесенская Т.Г. Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. В кн.: Ожирение/Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. С. 234–271.
6. Алексеева Н.С., Салмина-Хвостова О.И., Белобородова Е.В. Взаимосвязь нарушений пищевого поведения с уровнем мелатонина и серотонина при метаболическом синдроме // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2015; 5 (78): 28–32.
7. Джериева И.С., Рапопорт С.И., Волкова Н.И. Связь между содержанием инсулина, лептина и мелатонина у больных с метаболическим синдромом // Клиническая медицина. 2011; 6: 46–49.
8. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса в патогенезе метаболических нарушений у женщин. 2015; 21 (4): 356–370.
9. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в РФ: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010; 2: 4–11.
10. Van Strein T., Frijere J., Bergere G. et al. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained emotional and external eating behavior // Int. J. Eat. Disord. 1986; 5 (2): 295–315.
11. Witterberg L., Beck-Friis J., Aperia B., Peterson U. Melatonin—cortisol ratio in depression // Lancet. 1979; 2: 1361.
12. Аникина Н.В., Смирнова Е.Н. Психоэмоциональный статус и уровень серотонина у женщин с ожирением // Современные проблемы науки и образования. 2015; 3: URL: www.science-education.ru/123–19229.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	24.10–07.11	0,5 мес
Эндокринологическая гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	23.10–13.11	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	30.10–27.11	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	23.10–04.12	1,5 мес
Функциональные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	16.10–27.10	1,5 нед
Ожирение	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.11–27.11	0,5 мес
Психиатрия-наркология	РНИМУ, кафедра наркомании и токсикомании ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи	30.10–22.12	2 мес
Офтальмология	РНИМУ, кафедра офтальмологии ФДПО, Москва	Офтальмологи	30.10–24.11	1 мес
Актуальные вопросы заболеваний подросткового возраста	РНИМУ, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	16.10–20.10	1 нед
Пульмонология	РНИМУ, кафедра пульмонологии ФДПО, Москва	Пульмонологи, терапевты, аллергологи, фтизиатры	23.10–01.12	1,5 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики	01.11–29.11	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	30.10–27.11	1 мес
Психиатрия	РМАПО, кафедра психиатрии, Москва	Психиатры	19.10–16.11	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	01.11–29.11	1 мес

К сожалению, в статье И. Е. Хорошилова «Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения», опубликованной в № 8 2017, на стр. 38 была допущена ошибка. Подпись к рис. 1 следует читать так: «Порочный круг саркопении». Редакция приносит извинения.

Подпишитесь в ноябре и выиграйте подарочный сертификат*!

Мы создаём удивительную медицинскую одежду, но только вы наделяете её смыслом.

Тел: 8 800 777 19 07 www.lechikrasivo.ru



Ваш личный промокод** на скидку 15% в интернет магазине www.lechikrasivo.ru

15lv

*Количество призов ограничено. Сертификат получают первые 5 подписчиков.
**Промокод на скидку действителен до 31.01.2018 г.



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 11

(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 11

(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.

12+

Реклама

простуда без призраков осложнений*



Бронхо-Мунал[®] 2
активирует **2** вида
иммунитета^{1,2}



* Бронхо-Мунал[®] применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-Мунал[®] увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков. 1. Шмидт Р.Ф. ред., 2005, том 2, 640 стр. 440-2; 2. 2 вида иммунитета - врожденный и приобретенный. Бронхо-Мунал[®] стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител (см. инструкцию по медицинскому применению препарата Бронхо-Мунал[®] или Бронхо-Мунал[®] П).

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®]. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - капсулы 3,5 мг и 7 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-Мунал[®] П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-Мунал[®] — у детей старше 12 лет и взрослых в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-Мунал[®] П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-Мунал[®]); детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-Мунал[®] П капсулы 3,5 мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: препарат принимают по 1 капсуле в день утром натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3 лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®] следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®] обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частыми проявлениями побочного действия являются расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея, боль в животе; кашель; сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во избежание передозировки детям от 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-Мунал[®] капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохранения желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел. +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru RU1702597525

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

SANDOZ A Novartis
Division