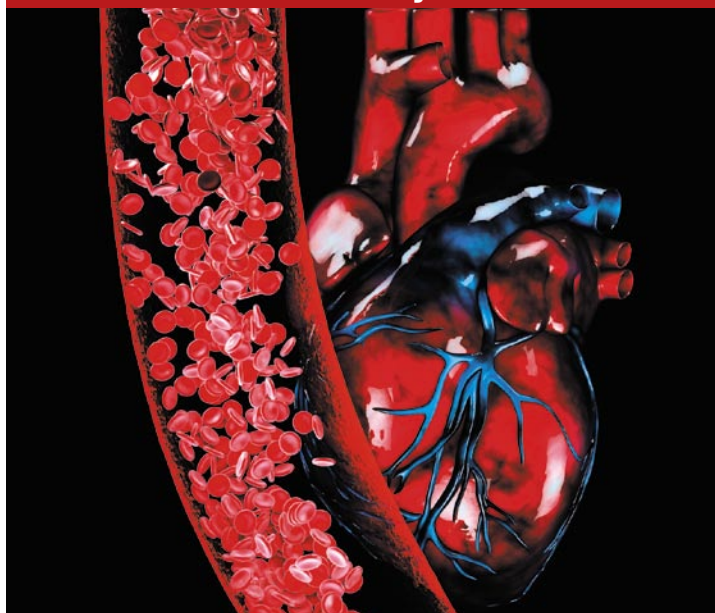


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 7 2018

Симпозиум



КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

- Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий
- Хроническая сердечная недостаточность
- Оценка эффективности антигипертензивной терапии
- Пульсирующие гематомы и ложные аневризмы

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Хроническая боль
- Обострение хронической боли при остеоартрите коленных суставов
- Дорсопатия
- Остеоартрит
- Остеоартроз

Страничка педиатра

Актуальная тема

- Гипопаратиреоз в детском и подростковом возрасте
- Масс-спектрометрия микробных маркеров при рецидивирующем течении хронического фарингита
- Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний
- Хроническая индуцированная крапивница: алгоритм лечения
- Боль в спине у пациентов с коморбидной патологией центральной нервной системы

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Не забудьте выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

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

PDF-версия

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

Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 08

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2018 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 08

(наименование платежа)

Форма № ПД-4

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2018 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 2018 г.



Лечащий Врач

№7 2018

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

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

Факс: (495) 725-4783

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя:

127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© 2018 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 21.08.2018 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 типографии

ООО «Антарес»

107113, г. Москва,

ул. 2-я Рыбинская, д. 13, оф. 42

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 коллеги!

Все более значимое место в комплексной терапии различных заболеваний занимает коррекция поступления омега-кислот в организм человека и — что еще более важно — их соотношение. Так, уменьшение поступления в организм омега-3 жирных кислот влечет за собой ряд негативных изменений: снижение физической выносливости, возникновение синдрома хронической усталости, депрессии, боли в суставах и запоры. Клинико-фармакологические эффекты омега-3 жирных кислот довольно широки, это гипохолестеринемический, гипотриглицеридемический, антиатерогенный, вазодилатирующий, противовоспалительный, антиаритмический, кардиопротективный. Если вы хотите узнать все о влиянии полиненасыщенных жирных кислот на здоровье человека и их роль в профилактике заболеваний, прочитайте статью проф. Е.Ю.Плотниковой «Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний». Статья публикуется в двух номерах (№ 7 и № 8). Уверена, это будет очень интересное и познавательное чтение.

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

Лечащий Врач

№ 7, 2018

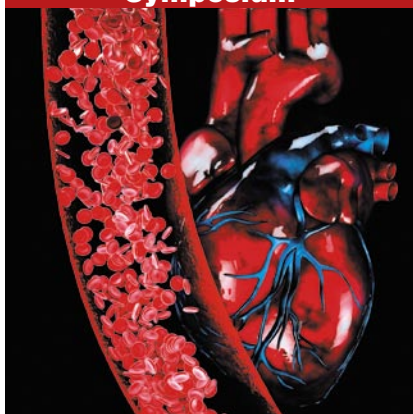
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Состояние и адекватность антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в клинической практике/ А. А. Тучков, Н. Г. Гоголашвили, Р. А. Яскевич 7

State and adequacy of anticoagulant therapy in fibrillation of precuties in clinical practice/ A. A. Tuchkov, N. G. Gogolashvili, R. A. Yaskevich 7

Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения/ В. С. Нестеров, И. А. Урванцева, А. С. Воробьев 11

Chronic heart failure: modern problems and their solutions/ V. S. Nesterov, I. A. Urvantseva, A. S. Vorobev 11

Сравнение вариабельности массы миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии, традиционной и усредненной электрокардиографии в аспекте оценки эффективности антигипертензивной терапии/ А. А. Семенкин, О. И. Чиндарева, Н. В. Махрова, Г. И. Нечаева, В. В. Потапов, Л. А. Живилова, И. Е. Сивков, Е. В. Семенова 15

Comparison of the left ventricle mass variability calculated from echocardiography, traditional and averaged electrocardiography in the evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy/ A. A. Semenkin, O. I. Chindareva, N. V. Makhrova, G. I. Nechaeva, V. V. Potapov, L. A. Zhivilova, I. E. Sivkov, E. V. Semenova 15

Методы лечения пульсирующих гематом и ложных аневризм периферических артерий после рентгенэндоваскулярных вмешательств/ Ю. А. Виноградова, Л. С. Коков, И. П. Михайлов, В. П. Кирющенков, Е. В. Трошкина 21

Methods of treatment of pulsating hematoma and false aneurysm peripheral arteries after endovascular interventions/ Yu. A. Vinogradova, L. S. Kokov, I. P. Mikhailov, V. P. Kiryushchenkov, E. V. Troshkina 21

Исследование эффективности парентерального препарата хондроитина сульфата в терапии рецидивов хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных пациентов/ А. С. Сычёва, С. В. Царегородцев, А. В. Наумов, А. Л. Вёрткин 25

Study of efficiency of chondroitin-sulfate parenteral preparation in the therapy of recurrent chronic pain under osteoarthritis of knee-joints in comorbid patients/ A. S. Sycheva, S. V. Tsaregorodtsev, A. V. Naumov, A. L. Vertkin 25

Коллоквиум

Colloquium



Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы «ДАРТС»)/ А. В. Наумов, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. О. Ховасова.	31
Efficiency and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in the therapy of chronic pain exacerbations in osteoarthritis of knee-joints in comorbid patients (results of DARTS observation program)/ A. V. Naumov, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya, N. O. Hovasova	31
Фармакопунктура в терапии пациентов с дорсопатией/ Л. Г. Агасаров.	38
Pharmacopuncture in the treatment of patients with dorsopathy/ L. G. Agasarov	38
Современные тенденции в лечении остеоартрита. Внутрисуставное применение производных гиалуроновой кислоты/ А. И. Найманн	42
Modern trends in osteoarthritis treatment. Intra-articular application of hydraulic acid preparations/ A. I. Naimann	42
Опыт применения нового европейского хондропротектора у пациентов с остеоартрозом 1–2 стадии в общей врачебной практике/ Т. Н. Каргаева	46
Experience of applying a new European chondroprotector in patients with stage 1–2 osteoarthritis in general medical practice/ T. N. Kargaeva	46
Под стекло	50
Under the glass	50
Гипопаратиреоз в детском и подростковом возрасте (часть 2)/ В. В. Смирнов, П. Н. Владимирова	52
Hypoparathyroidism in children and adolescents (part 2)/ V. V. Smirnov, P. N. Vladimirova	52
Клинико-диагностическое значение метода масс-спектрометрии микробных маркеров при рецидивирующем течении хронического фарингита/ И. А. Снимщикова, Б. В. Агафонов, А. В. Симонова, В. В. Пчелякова, А. В. Гострый.	58
Clinical-diagnostic value of the method of microbial markers mass spectrometry in patients with recurrent chronic pharyngitis/ I. A. Snimshikova, B. V. Agafonov, A. V. Simonova, V. V. Pchelyakova, A. V. Gostryj	58
Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний (часть 1)/ Е. Ю. Плотнокова, М. Н. Синькова, Л. К. Исаков	63
Role of omega-3 unsaturated acids in prevention and treatment of different diseases (part 1)/ E. Yu. Plotnikova, M. N. Sinkova, L. K. Isakov	63
Хроническая индуцированная крапивница: алгоритм лечения/ Д. М. Скандер, А. С. Алленова, П. В. Колхир	68
Chronic inducible urticaria: treatment algorithm/ D. M. Skander, A. S. Allenova, P. V. Kolkhir	68
Боль в спине у пациентов с коморбидной патологией центральной нервной системы: как правильно выбрать нестероидный противовоспалительный препарат/ В. В. Раздорская, О. В. Колоколов, Г. К. Юдина	72
Back pain in patients with comorbid central nervous system pathology: how to select the right non-steroidal anti-inflammatory preparation/ V. V. Razdorskaya, O. V. Kolokolov, G. K. Yudina	72
Последипломное образование	80
Postgraduate education	80

Страничка педиатра
Pediatrician's page

Актуальная тема
Topical theme

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

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

А. Л. Вёрткин/ A. L. Vertkin, д.м.н, профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

И. Н. Денисов/ I. N. Denisov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. В. Караулов/ A. V. Karaulov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

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

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

О. М. Лесняк/ O. M. Lesnyak, д. м. н., профессор, кафедра семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

И. В. Маев/ I. V. Maev, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, ННПЦЗД МЗ РФ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

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

Г. А. Новик/ G. A. Novik, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya, д. м. н., профессор, НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, министр здравоохранения РФ, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, 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)

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)

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin (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)

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)

ОНФ запустил интерактивную «Карту доступности медпомощи»

Общероссийский народный фронт запустил «Карту доступности медпомощи», которая охватывает малые населенные пункты. Эксперты ОНФ рассказали о функциональных возможностях этого ресурса, а также призвали граждан, медицинских работников, представителей экспертного сообщества и общественных объединений принимать самое активное участие в его наполнении.

О необходимости обеспечить шаговую доступность в первичном звене здравоохранения Президент России, лидер ОНФ Владимир Путин отметил в послании к Федеральному собранию 1 марта 2018 г. В поселениях, где проживают от 100 до 2 тыс. человек, в течение 2018–2020 гг. должны быть созданы фельдшерско-акушерские пункты (ФАП) и врачебные амбулатории. А там, где живет меньше 100 человек, нужно организовать мобильные медицинские комплексы — автомобили с повышенной проходимостью и всем необходимым медицинским оборудованием. При этом глава государства попросил Народный фронт быть в контакте с гражданами и мониторить ситуацию на местах. В новом «майском указе» среди национальных целей и стратегических задач развития страны Президент также выделил необходимость завершения формирования сети медицинских организаций первичного звена здравоохранения в малых населенных пунктах.

Учитывая масштаб проблемы и недостаточность локальных успехов в этой области, эксперты ОНФ приняли решение вывести мониторинг доступности медицинских услуг на качественно новый уровень. Для этого была разработана интерактивная «Карта доступности медпомощи» в малых населенных пунктах (medkarta-onf.ru). Процесс ее наполнения будет происходить в 2018–2020 гг.

Интернет-ресурс состоит из четырех основных блоков. В первом будут собираться данные о сети уже действующих медорганизаций в малых населенных пунктах. В частности, это сведения об их оснащенности медоборудованием и лекарствами, наличии персонала и помещений. Во втором блоке будут собираться данные о планах строительства новых медорганизаций и о ходе строительно-монтажных работ. В третьем блоке граждане смогут отметить населенные пункты, в которых есть потребность в медорганизации или на которые необходимо распространить зону обслуживания передвижных медкомплексов. Четвертый блок интерактивной карты будет посвящен оценке эффективности мероприятий по профилактике заболеваний. В этом блоке будет представлен индекс здоровья населения по каждому субъекту РФ. Лучшие региональные практики будут рекомендованы для массового тиражирования.

Актуальность и достоверность собираемой информации будет обеспечена тем, что ее предоставят сами жители, а также эксперты ОНФ по факту проводимых ими рейдов. Предложения, как повысить эффективность реализации профильных программ, Народный фронт направит соответствующим органам исполнительной власти. И с помощью карты можно будет проследить, учли ли они замечания и предложения общественников.

Новое поколение нейронных сетей научили предсказывать свойства органических соединений

Ученые из России, Эстонии и Великобритании создали новый метод прогнозирования важного свойства органических молекул — фактора биоконцентрации. Новый подход, основанный на классических моделях физико-химических взаимодействий растворителя с растворимым веществом и современных методах машинного обучения, позволяет предсказывать сложные свойства веществ, используя минимальный набор исходных данных. Результаты исследования опубликованы в журнале *Journal of Physics: Condensed Matter*.

Фактор биоконцентрации характеризует степень накопления вещества в живых организмах и является одним из важнейших свойств органических веществ, используемых при оценке безопасности того или иного химического соединения. Оценить этот параметр на практике можно, добавив исследуемое вещество, к примеру, в емкость с живой рыбой и спустя некоторое время померив его концентрацию в рыбе и в окружающей воде. Но как оценить фактор биоконцентрации чисто теоретически, без проведения дополнительных экспериментов?

Первый способ — это сгенерировать множество параметров (дескрипторов), описывающих молекулы, и построить на основе этих данных математическую модель. Модель может получиться точной, но плохо интерпретируемой за счет большого числа параметров. Что еще хуже, модель может работать неудовлетворительно для соединений, слишком отличающихся от представленных в обучающей выборке.

Второй подход основан на молекулярной теории жидкости, описывающей поведение веществ в растворах. Однако так как биоконцентрация — это сложный параметр, зависящий от множества факторов, то, используя физико-химическую теорию, напрямую предсказать биоконцентрацию тоже не получится.

Обучение на магистерской программе по биомедицине и биоинженерии СПбХФУ

На базе Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета МЗ РФ открывается новая магистерская программа «Биоинженерия и биомедицина» под патронажем биотехнологической компании ВЮСАД. Первый набор составит 15 человек. Ранее компанией было инициировано открытие кафедры «Технологии рекомбинантных белков», которая успешно функционирует в СПбХФУ с 2012 года.

В рамках новой магистерской программы студенты получают знания о современных биотехнологических методах, об особенностях поиска и разработки препаратов на основе моноклональных антител и о препаратах для генной терапии, о возрастающей роли информатики в процессе разработки, высокопроизводительном моделировании молекул, анализе big data, гибридных технологиях, автоматизации и роботизации и многом другом. По словам директора департамента перспективных исследований компании А. Карабельского, возглавившего новую магистерскую программу, сегодня подготовка кадров для фармацевтической отрасли требует глубокого понимания реальных проблем процесса создания инновационных наукоемких лекарств. «Такое знание приходит только с практикой, — объясняет А. Карабельский, — программа дает возможность студентам не только получить знания о последних открытиях и текущих исследованиях в данной области знаний, но и включаться в реальные исследовательские проекты уже с началом занятий в сентябре. В ближайшие годы потребуются не менее 10–15 биоинженеров, знающих одновременно химию, биологию, способных работать как на высокоточном и производительном оборудовании в рамках научно-исследовательских проектов, так и на опытно-промышленных производственных участках, знающих при этом менеджмент и взаимосвязи биотехпроцессов».

Образование ради жизни: второй форум «Кардио Сфера — 2018»

В Москве прошел II Медицинский форум Teva «Кардио Сфера — 2018», посвященный теме «Сердечно-сосудистые заболевания: новые цели и новые возможности в эффективном лечении пациентов». Научным руководителем форума стал академик РАН Ю. Н. Беленков. Образовательный марафон включил 7 научных симпозиумов и 6 групповых дискуссий. Форум объединил 20 экспертов с мировым именем и более 300 врачей-участников из разных регионов России. Кроме того, порядка 2000 специалистов присоединились к онлайн-трансляции из России, Казахстана и Беларуси.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в нашей стране: ежегодно из-за них умирает почти миллион человек. Многие случаи инфарктов и инсультов могут быть предотвращены, если пациент будет получать своевременную и адекватную терапию, вести здоровый образ жизни. Чтобы назначить действенное и индивидуальное лечение для больного, врачам необходимо обладать наиболее актуальной информацией о методах профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. История каждого пациента — индивидуальна, и часто он нуждается в помощи различных специалистов из-за сочетания многих заболеваний или развития осложнений. На форуме «Кардио Сфера — 2018» лидеры из различных областей медицины, занимающиеся проблемами кардиологических пациентов, рассказали, что было достигнуто за последнее время и как правильно лечить с позиции сегодняшнего дня.

На одной площадке удалось собрать мультидисциплинарную команду экспертов: кардиологи, эндокринологи, неврологи, гепатологи, клинические фармакологи, терапевты, геронтологи. Также состоялась сессия с участием известного психолога, который рассказал, как найти правильный подход к каждому пациенту. «За два дня мы обсудили наиболее важные практические вопросы не только лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но и проблемы в таких смежных областях, как эндокринология, гериатрия, неврология, гепатология. Это очень важно для врачей, участвующих в данном Форуме, так как междисциплинарные вопросы встречаются каждый день в ведении пациентов», — отметил Ю. Н. Беленков, академик РАН.

Терапия обострений ХОБЛ

В Москве состоялась встреча-обсуждение, посвященная результатам международного клинического исследования DYNAGITO и терапии обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Организатором мероприятия выступила компания «Берингер Ингельхайм». На нем выступили ведущие эксперты в области пульмонологии, которые курировали мероприятие с российской стороны.

ХОБЛ является прогрессирующим, но поддающимся лечению заболеванием, негативно влияющим на жизнь пациентов: оно ограничивает их ежедневную активность уже на ранних стадиях. Ключевые цели в лечении ХОБЛ — облегчение симптомов и снижение риска развития обострений. Обострения ХОБЛ — это внезапные эпизоды усиления одышки, кашля, выделения мокроты, которые могут продолжаться несколько дней или даже недель. Обострения ХОБЛ требуют неотложной медицинской помощи, зачастую госпитализации и могут привести к летальному исходу.

52-недельное клиническое исследование DYNAGITO продемонстрировало, что применение комбинации тиотропий/олодатерол эффективнее снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, чем лечение одним тиотропием. В исследовании DYNAGITO приняли участие более 7800 пациентов, живущих с диагнозом ХОБЛ более года. Результаты исследования были опубликованы в журнале *The Lancet Respiratory Medicine*.

Исследование DYNAGITO продемонстрировало, что применение комбинации тиотропия и олодатерола на 20% снижает частоту возникновения среднетяжелых обострений, которые требуют лечения с применением системных кортикостероидов ($p = 0,0068$), на 9% снижает частоту возникновения обострений, которые требуют применения системных кортикостероидов, и антибиотиков ($p = 0,045$), при этом разницы в частоте обострений, которые требуют применения антибиотиков, выявлено не было ($p = 0,206$).

Во время исследования не было отмечено новых побочных эффектов или вопросов, связанных с безопасностью препарата. В ходе его проведения комбинация тиотропия и олодатерола показала схожий с тиотропием профиль безопасности.

Чтобы дожить до пенсионного возраста, нужно беречь сердце и сосуды

Специалисты Федерального научно-клинического центра ФМБА России выяснили, как минимизировать риски хронических заболеваний и сохранить работоспособность в зрелом возрасте.

В России вопрос сохранения здоровья и активности в пожилом возрасте сегодня стоит как никогда остро в связи с планируемыми изменениями пенсионного законодательства. Если раньше к 60 годам работающий россиянин уже готовился к заслуженному отдыху, то с новым законопроектом пожилому человеку предстоит сохранять работоспособность дольше. Мужчины и женщины категории «60+» просто обязаны быть активными и здоровыми — иначе им будет тяжело конкурировать с молодыми кадрами, что в перспективе может привести к увольнению.

Мировая статистика показывает: главная причина смертности людей старшего поколения — это рак и заболевания сердечно-сосудистой системы. По статистике, в пересчете на 1000 человек в возрасте от 60 до 69 лет с жалобами на повышенное давление или ишемическую болезнь сердца к медикам обратилось более 350 человек. Далее лидируют болезни органов дыхания — почти 200 обращений на 1000, заболевания глаз — 136,6 случая на 1000, проблемы с пищеварением — 132 обращения на 1000, сахарный диабет — 81,4 случая. В топ самых распространенных среди сегодняшних пенсионеров болезней также входят злокачественные опухоли и артрозы суставов.

Согласно исследованиям, проведенным экспертами Института демографии ВШЭ, шансы достичь новой черты пенсионного возраста — 65 лет для мужчин и 63 года для женщин — у современного трудоспособного населения России достаточно велики. По оптимистичным прогнозам, шанс выйти на пенсию имеют от 82% до 96% мужчин и 93–99% женщин.

Чтобы качество жизни, активность и работоспособность после 60 оставались на прежнем уровне, необходимо тщательно контролировать состояние своего здоровья, соблюдая меры для профилактики опасных заболеваний.

В случае со злокачественными новообразованиями главная проблема — своевременная диагностика. О профилактике онкологических заболеваний необходимо заботиться даже тогда, когда человек чувствует себя здоровым. Женщинам рекомендуется регулярно обследовать молочные железы, мужчинам — предстательную железу и всем без исключения — легкие, желудок и толстую кишку. Своевременный скрининг снижает вероятность смертельного исхода от рака шейки матки примерно на 80%, рака молочной железы на 30%, рака кишечника на 15%.

Что же касается заболеваний сердечно-сосудистой системы, то здесь необходимо разделять неизменяемые и изменяемые факторы риска. К неизменяемым факторам относят, например, плохую наследственность и зрелый возраст. Чтобы минимизировать их воздействие, необходимо контролировать состояние своего здоровья под присмотром специалистов. Изменяемые факторы — это, в первую очередь, рацион потребляемых продуктов и образ жизни. После сорока лет критически важно пересмотреть систему питания. Кардиологи рекомендуют снизить количество потребляемых жиров как минимум до 30% от общей энергетической ценности пищи. При этом доля животных жиров не должна превышать 1/3 от общего их количества. Людям с избыточным весом стоит следить и за общей калорийностью потребляемых продуктов. Второй важный фактор, помогающий контролировать собственный вес, — это активный образ жизни. Самые простые и доступные всем кардионагрузки — это пешие прогулки. Ходьба в среднем или быстром темпе снижает риск внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 21–24% во всех возрастных категориях и на 46–51% — у людей в возрасте от 60 и старше.

Состояние и адекватность антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в клинической практике

А. А. Тучков¹

Н. Г. Гоголашвили, доктор медицинских наук, профессор

Р. А. Яскевич, кандидат медицинских наук

ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск

Резюме. Приведены данные об особенностях антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий города Красноярск. Оценен объем антитромботической терапии на догоспитальном этапе в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений на основании анкетирования пациентов и анализа медицинской документации.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, антитромботическая терапия, новые оральные антикоагулянты.

State and adequacy of anticoagulant therapy in fibrillation of precuties in clinical practice

A. A. Tuchkov, N. G. Gogolashvili, R. A. Yaskevich

Abstract. The article presents data on the features of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation in the city of Krasnoyarsk. The volume of antithrombotic therapy was estimated at the prehospital stage, depending on the risk of thromboembolic complications based on patient questioning and analysis of medical records.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants, antithrombotic therapy, new oral anticoagulants.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее клинически значимых нарушений сердечного ритма [1–3]. Данные о распространенности этой аритмии достаточно противоречивы. В ряде зарубежных крупных исследований при однократной регистрации электрокардиографии (ЭКГ) распространенность ФП составила 0,95–2,132% [4, 5]. В России, учитывая данные отечественных исследований, распространенность этого нарушения ритма составляет 0,7–1,5% при однократной регистрации ЭКГ, возрастая до 2,1–4,3% при проведении суточного мониторирования ЭКГ [6, 7]. В настоящее время распространенность ФП неуклонно растет и по прогнозам, принимая во внимание фактор старения населения, к 2050 г. увеличится как минимум вдвое [8, 9]. Фибрилляция предсердий является угрожающим состоянием по развитию тромбоэмболических осложнений и в первую очередь кардиоэмболического инсульта, риск которого

возрастает пятикратно [2, 3]. Наиболее эффективным медикаментозным способом профилактики данных осложнений является назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) [10]. В то же время по данным крупных международных регистров частота назначения ОАК у больных с ФП составляет только 62–80% [11, 12]. По данным российских исследований частота назначения ОАК у больных с ФП составила 4,2–62,1% [13–16]. На базе кардиологического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера был создан регистр пациентов с фибрилляцией предсердий для изучения риска тромбоэмболических осложнений и оценки адекватности антитромботической терапии (АТТ) у больных с ФП.

Целью настоящего исследования было оценить риск развития инсульта и системных эмболий, а также адекватность АТТ у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологическое отделение.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование включены все пациенты с ФП, госпитализиро-

ванные в кардиологическое отделение НИИ медицинских проблем Севера за 2015 г. Диагноз ФП устанавливался в соответствии с действующими рекомендациями [10].

В исследование был включен 281 пациент с ФП: 130 (46,3%) мужчин и 151 женщина (53,7%). У всех больных была произведена оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc [10], риска кровотечений по шкале HAS — BLED [21].

Был оценен объем АТТ на догоспитальном этапе в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений на основании анкетирования пациентов и анализа медицинской документации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Применялись стандартные методы описательной статистики.

Результаты исследования

В окончательный анализ вошли данные 281 пациента с ФП обоего пола из 834, проходивших лечение в кардиологическом отделении. Таким образом, ФП отмечалась у 33,7% пациентов, что

¹ Контактная информация:
aatuchkov@mail.ru

Таблица 1

Характеристика пациентов	
Переменная	Все пациенты (n = 281)
Возраст, средний, лет	67,4
Медиана	68
Межквартильный интервал	61–76
Возрастная группа, n (%)	
≥ 75 лет	95 (33,8)
< 65 лет	99 (35,2)
65–74 года	87 (31)
Женщины, n (%)	151 (53,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)	
Перманентная форма	145 (51,6)
Персистирующая форма	95 (33,8)
Пароксизмальная форма	41 (14,6)
Факторы риска по CHA₂DS₂-VASc, n (%)	
Сосудистое заболевание*	83 (29,5)
Застойная сердечная недостаточность	88 (31,3)
Фракция выброса левого желудочка < 40 % ↑	27 (9,6)
Артериальная гипертензия	269 (95,7)
Сахарный диабет	58 (20,6)
Инсульт, ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	51 (18,1)
Оценка риска, среднее ± SD	
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,63 ± 1,63
Медиана	4
Межквартильный интервал	2–5
HAS – BLED	1,67 ± 0,84
Медиана	2
Межквартильный интервал	1–2
CHA₂DS₂-VASc, классификация риска, n (%)	
Низкий риск	1 (0,3)
Умеренный риск	17 (6,1)
Высокий риск	263 (93,6)
HAS – BLED, класс оценки, n (%)	
0–2	246 (87,5)
3 и более	35 (12,5)
<i>Примечание. * Инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте. ↑ Фракция выброса ЛЖ оценивалась по Simpson.</i>	

сопоставимо с данными отечественного регистра ЛИС-2 [17], в который было включено 960 больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а частота ФП составила 26,8%.

Характеристика больных с ФП представлена в табл. 1. Средний возраст составил 67,4 года, средний возраст мужчин — 63,9, женщин — 70,4 года. Перманентную форму ФП имели 145 (51,6%) человек, персистирующую — 95 (33,8%) человек, пароксизмальную — 41 (14,6%) человек. Практически все обследованные (95,7%) имели артериальную гипертензию, 31,3% — застойную сердечную недостаточность, 20,6% страдали сахарным диабетом, а 18,1% перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте) были у 29,5% человек. 33,8% больных были в возрасте старше 75 лет, 31% больных находились в возрасте

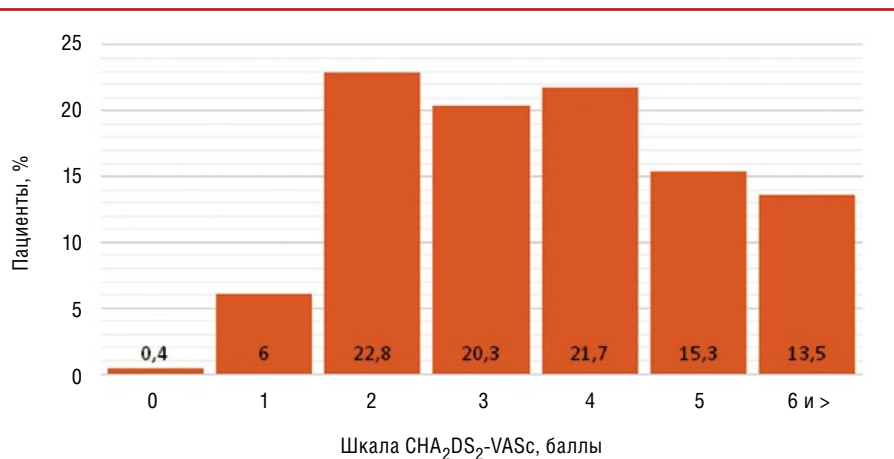
от 64 до 74 лет. Результаты анализа факторов риска инсульта и системных эмболий с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc у пациентов с ФП в нашем исследовании представлены на рис. 1.

Факторы риска тромбоэмболизма (0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) отсутствовали у 0,4% пациентов, 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc имели 6,0% пациентов, 2 балла — 22,8%, 3 балла — 20,3%, 4 балла — 21,7%, 5 баллов — 15,3%, 6 баллов — 8,5%, 7 баллов — 3,2%, 8 баллов — 1,8% пациентов. Средний балл по используемой шкале составил 3,6 (2,0–5,0), что сопоставимо с данными международного регистра GARFIELD [11], где средний балл риска тромбоэмболизма составил 3,2 балла, Европейского регистра больных с ФП (PREFER in AF) — 3,4 балла [19], исследованием ROCKET AF [20] — 3,5 балла.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что подавляющее большинство обследованных нами пациентов — 263 (93,6%) относились к категории высокого риска кардиоэмболических инсультов и имели абсолютное показание к терапии антикоагулянтами, так как набирали 2 и более баллов по шкале стратификации риска CHA₂DS₂-VASc, при этом 13,5% больных имели 6 и более баллов. Схожие данные можно наблюдать в Европейском регистре EORP — AF (2014), где высокий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc имели 81,2% обследуемых [20].

Проанализировав риск развития геморрагических осложнений по шкале HAS — BLED, мы выяснили, что низкий риск кровотечений имели 246 (87,5%) больных, высокий — 35 (12,5%), при этом средний балл для всех больных с ФП составил 2,0 (1,0–2,0).

Анализ терапии на догоспитальном этапе (рис. 2) показал, что только 79 (30%) пациентов, имевших 2 и более балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, принимали терапию ОАК на догоспитальном этапе, 55 (20,9%) из них принимали варфарин, 24 (9,1%) принимали новые

Рис. 1. Распределение показателей CHA₂DS₂-VASc

оральные антикоагулянты (НОАК). У пациентов, получавших ОАК, отмечался низкий риск кровотечений по шкале HAS — BLED (средний балл составил 2 (1,0–2,0)). При анкетировании пациентов, не принимавших ОАК, было выяснено, что 21 пациент ранее принимал варфарин, но отказался от приема этого препарата по различным причинам.

Значительная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали дезагреганты — 177 (67,3%) человек. Из которых принимали Аспирин — 165 (62,7%) обследуемых, клопидогрел — 10 (3,8%), двойную дезагрегантную терапию (Аспирин + клопидогрел) — 2 (0,8%) пациента. Средний балл для этих больных по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 4 (3,0–5,0) балла, по шкале HAS — BLED — 2 (1,0–2,0) балла. При этом 28 обследуемых имели 6 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Из 7 (2,7%) пациентов, не получавших никакой АТТ, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 3 (2,0–3,0) балла, по шкале HAS — BLED — 1 (1,0–2,0) балл, при этом высокий риск кровотечений имел всего один пациент, набравший 3 балла по шкале HAS — BLED.

Была проанализирована частота назначения ОАК у пациентов с 2 и более баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc в зависимости от формы ФП (табл. 2). Анализ показал, что у пациентов с постоянной формой ФП ОАК были назначены в 34,3%, у пациентов с персистирующей формой в 28,1%, с пароксизмальной формой в 18,9% случаев. Наибольшая частота назначения дезагрегантов (81,1%) приходилось на пароксизмальную форму ФП.

Всем пациентам, которые ранее на догоспитальном этапе получали терапию дезагрегантами, в стационаре была предложена терапия варфарином либо НОАК. При этом 142 (80,2%) пациента отказались от терапии варфарином вследствие возможных трудностей контроля международного нормированного отношения (МНО) в будущем, 10 (5,7%) больных — вследствие кровотечений в анамнезе (ранее принимали варфарин), 11 (6,2%) больных (ранее принимали варфарин) — вследствие лабильного МНО. Среди 10 пациентов, имевших в анамнезе кровотечения и отказавшихся от терапии варфарином, 4 больных набирали 3 балла, 2 пациента имели 4 балла и 1 обследуемый — 5 баллов по шкале кровотечений HAS — BLED. На терапию варфарином перешло 14 (7,9%) обследуемых, 47 (26,6%) пациентов предпочли варфарину терапию НОАК. Основной причиной отказа от назначения НОАК,

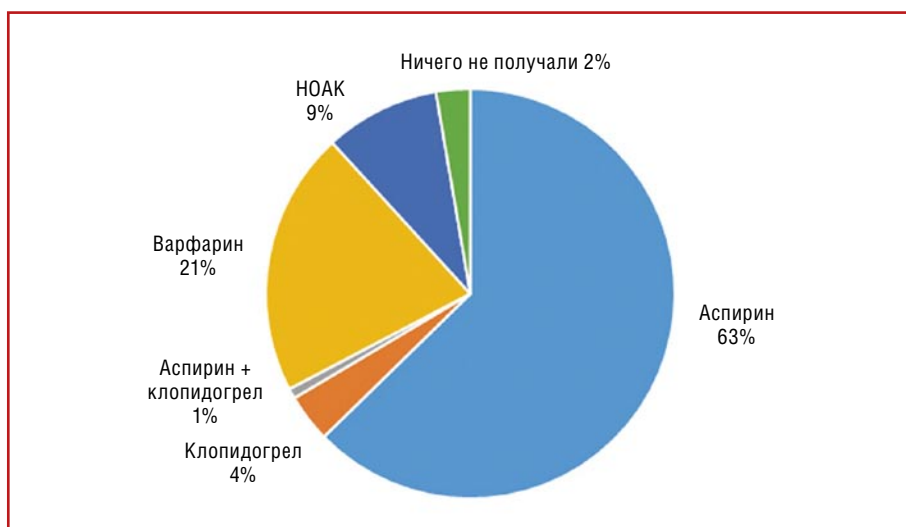


Рис. 2. Антитромботическая терапия на догоспитальном этапе (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2)

Таблица 2
Назначаемость антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в зависимости от типа фибрилляции предсердий (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2)

Получаемая терапия	Форма фибрилляции предсердий (n = 263)		
	Пароксизмальная (n = 37)	Персистирующая (n = 89)	Перманентная (n = 137)
ОАК, n (%)	7 (18,9)	25 (28,1)	47 (34,3)
Дезагреганты, n (%)	30 (81,1)	62 (69,7)	85 (62)
Без терапии, n (%)	0	2 (2,2)	5 (3,7)

не требующих регулярного мониторинга антикоагулянтной активности, была высокая стоимость препаратов.

За период пребывания в стационаре переносимость АТТ у всех обследованных пациентов была хорошей. Угрожающих жизни кровотечений не регистрировалось. Всем пациентам перед назначением антикоагулянтной терапии оценивался риск кровотечений по шкале HAS — BLED. Целевое значение МНО (от 2,0 до 3,0) на момент выписки из стационара было достигнуто только у 41,8% пациентов, получавших варфарин. Оставшиеся 47,3% обследованных имели значения МНО менее 2,0, и 10,9% пациентов имели значения МНО больше 3,0.

Выводы

1. Установлено, что большая часть пациентов с ФП (93,6%) относились к группе высокого риска кардиоэмболических инсультов по шкале CHA₂DS₂-VASc и имели абсолютные показания к терапии ОАК.
2. Адекватную антикоагулянтную терапию на догоспитальном этапе получали только 30% пациентов с ФП, поступивших в кардиологическое отделение, при этом 20,9% обследуемых принимали варфарин и 9,1% — НОАК.

3. Основными причинами отказа от терапии варфарином и НОАК на данный момент остаются трудности регулярного контроля МНО и высокая стоимость препаратов соответственно.

4. Установлено, что большая часть пациентов с ФП (87,5%) относились к группе низкого риска кровотечений по шкале HAS — BLED, при этом только 27,6% принимали терапию ОАК на догоспитальном этапе. ■

Литература

1. O'Neal W. T., Eford J. T., Judd S. E. et al. Impact of Awareness and Patterns of Nonhospitalized Atrial Fibrillation on the Risk of Mortality: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study // Clin. Cardiol. 2016. V. 39. № 2. P. 103–110.
2. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. 1991. № 22. P. 983–988.
3. Iwahana H., Ishikawa S., Ishikawa J. et al. Atrial fibrillation is a major risk factor for stroke, especially in women: the Jichi Medical School cohort study // J. Epidemiol. 2011. V. 21. № 2. P. 95–101.
4. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation

- and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA. 2001. V. 285. № 18. P. 2370–2375.
5. Wilke T., Groth A., Mueller S. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients // Europace. 2013. V. 15. № 4. P. 486–493.
 6. Гоголашвили Н. Г., Новгородцева Н. Я., Поликарпов Л. С. Частота аритмий сердца в популяции и коренного сельского населения Якутии // Сибирский медицинский журнал. 2004. № 2. С. 79–82.
 7. Гоголашвили Н. Г., Новгородцева Н. Я., Поликарпов Л. С., Карпов П. С. Частота аритмий сердца в популяции сельского населения Красноярского края // Терапевтический Архив. 2004. Т. 76. № 1. С. 41–44.
 8. Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation // J. Am. Heart. Assoc. 2015. V. 4. № 1. e001486.
 9. Муромцева Г. А., Деев А. Д., Константинов В. В. и др. Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в российской федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 6. С. 711–717.
 10. Camm A. J., Lip G. Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. 2012. № 33. P. 2719–2747.
 11. Kakkar A. K., Mueller I., Bassand J. P. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD) // Am. Heart J. 2012. V. 163. № 1. P. 13–19.
 12. Chugh S. S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // Circulation. 2014. V. 129. № 8. P. 837–847.
 13. Кореннова О. Ю., Мальцев С. Н., Петренко А. В., Булахова Е. Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра // Трудный пациент. 2015. № 13. С. 8–11.
 14. Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Диагностика, лечение, сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра Кардио Васкулярных Заболеваний РЕКВАЗА) // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014. Т. 10. № 4. P. 366–377.
 15. Sokolova A. A., Anikina O. S., Zhilenko A. V. et al. Anticoagulation treatment safety with vitamin K antagonists and novel oral anticoagulants within the registry of patients with non-valvular atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2014. № 35. Suppl. P. 1113.
 16. Гайсенок О. В., Леонов А. С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 4. С. 376–379.
 17. Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 2. № 9. С. 114–122.
 18. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 Guidelines on atrial fibrillation. Primary results of the prevention of the thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) // Europace. 2014. V. 16. № 1. P. 6–14.
 19. Manesh R. P., Kenneth W. M., Jyotsna G. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation // New England Journal of Medicine. 2011. V. 365. № 10. P. 883–891.
 20. Gregory Y. H. L., Cecile L., Popescu M. I. et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry) // European Heart Journal. 2014. V. 35. № 47. P. 3365–3376.
 21. Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation // Chest. 2010. V. 138. № 5. P. 1093–1100.

**РУКОВОДИТЕЛЬ ФОРУМА,
АКАДЕМИК РАН
Г.Т. СУХИХ**



**XIX ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ
Мать и Дитя**

**26–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»**

Заявки на устные доклады принимаются на рассмотрение
Руководителем научной программы – Барановым И.И.
Прием устных докладов – до 1 июля 2018 года.

Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



В РАМКАХ ФОРУМА:

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВЕ,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ – ОТ БАЗОВЫХ
ПРИНЦИПОВ ДО ИННОВАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ**
Национальный научно-образовательный эхографический
конгресс при поддержке ISUOG

**НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ**
VIII Научно-практическая конференция



ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2018
XX Юбилейная Международная специализированная выставка
оборудования, лекарственных препаратов по акушерству,
гинекологии и неонатологии

+ Пре-конгресс курс с демонстрацией сложных клинических
наблюдений «Алгоритмы ультразвуковой диагностики
и мониторинга при аномалиях развития плода» (25 сентября),
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

+ Пост-конгресс школа «Магнитно-резонансная
томография: трудный диагноз в акушерстве,
гинекологии и неонатологии» (28–29 сентября),
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России



МЕДИ Экспо

РЕКЛАМА

Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения

В. С. Нестеров*,¹

И. А. Урванцева**, кандидат медицинских наук

А. С. Воробьев*, кандидат медицинских наук

* БУ ХМАО-Югры ОКД ЦД и ССХ, Сургут

** БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут

Резюме. Распространенность хронической сердечной недостаточности среди населения в различных регионах Российской Федерации варьирует в пределах 7–10%. Доля больных сердечной недостаточностью высоких функциональных классов увеличилась с 4,9% в 1998 г. до 8,8% в 2014 г. При этом важность профилактики и лечения основных факторов риска и заболеваний, которые могут привести к декомпенсации сердечной деятельности, является приоритетной задачей. Обсуждаются существующие проблемы диагностики, медикаментозного нефармакологического и эндоваскулярного лечения этой категории пациентов, представлены возможные пути для их решения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эпидемиология, профилактика, лечение.

Chronic heart failure: modern problems and their solutions

V. S. Nesterov, I. A. Urvantseva, A. S. Vorobev

Abstract. Incidence of chronic heart failure among population of different regions of Russian Federation ranges from 7 to 10%. The part of patients with advanced heart failure during 1998–2014 years increased from 4,9% to 8,8%. Importance of prevention and treatment of basic risk factors and cardiac diseases, leading to destabilized cardiac performance, is of great priority. We discuss current problems of diagnostics, medical, non-pharmacological and endovascular treatment of these patients. Also we show possible ways of their solution.

Keywords: chronic heart failure, epidemiology, prevention, treatment.

Согласно определению, изложенному в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой «патологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем (РААС, симпатoadренальной системы, системы натрийуретических пептидов, калликреин-кининовой системы), с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов-мишеней (пролиферации), а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом с их метаболическими потребностями» [1–3].

В настоящее время актуальность проблемы ХСН для здравоохранения обусловлена распространенностью патологии и значительными экономическими затратами, обусловленными тяжелым прогрессирующим течением заболевания, многократными госпитализациями, ранней инвалидизацией, дорогостоящим кардиохирургическим и продолжитель-

ным медикаментозным лечением, комплексной программной реабилитацией и высоким уровнем смертности. Одним из основных стратегических направлений в эффективном лечении больных с ХСН, улучшении качества их жизни, снижении смертности и продолжении жизни пациентов является изучение и выявление этой патологии на максимально ранних стадиях лежащего в основе заболевания [4].

Длительное время одним из основных направлений в кардиологии являлось изучение проблем атеросклероза, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, это связано с их высокой медико-социальной значимостью для общества, однако новое понимание сути ХСН, рассмотрение этого синдрома как крупнейшей неинфекционной пандемии привели к более глубокому осознанию международным медицинским сообществом проблемы ХСН [5–7].

Впервые ХСН стала известна всем как общественная проблема в 1960 г., когда статистические данные по госпитализации в США зарегистрировали, что число больных ХСН превысило 1% от всех госпитализированных в стационары, а частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2 на 1000 всех обращений в год. При этом общее число больных ХСН по стране составило 1,4 млн человек. Согласно данным эпидемиологов в 1960-х годах стало известно, что число пациентов, страдающих ХСН, в 80-е годы должно было увеличиться до 1,7–1,9 млн человек. Однако реальная картина 80-х годов превзошла все ожидания: в 1989 г. число

¹ Контактная информация: post@okd.ru

госпитализаций по поводу ХСН увеличилось в 2 раза (2%), а число вновь выявленных случаев заболевания возросло до 2,5–2,7 на 1000. Также стало известно, что до 4% всех госпитализированных имели ХСН в качестве сопутствующего заболевания. В целом сердечной недостаточностью в конце 80-х годов страдало до 4 млн американцев (вместо 1,9 млн расчетных), что составляло примерно 1,5% от численности взрослого населения страны, и их число увеличивалось на 400 тыс. ежегодно. Похожая статистика по распространенности ХСН (от 1% до 2% всех первичных госпитализаций) была в то же время зарегистрирована и в других странах Запада [7–9].

В различных регионах Российской Федерации распространенность ХСН варьирует в пределах 7–10%. Доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9% (1998 г.) до 8,8% (2014 г.) в репрезентативной выборке европейской части Российской Федерации. Более серьезное возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН: с 1,2% до 4,1%. За 16 лет число пациентов с любым ФК ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 млн до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН II–IV ФК — в 3,4 раза (с 1,76 млн до 6,0 млн человек). Распространенность ХСН в репрезентативной выборке Российской Федерации ХСН I ФК составляет 23%, II ФК — 47%, III ФК — 25%, IV ФК — 5% (госпитальный этап ЭПОХА-ХСН) [6].

Пациенты с ХСН стали достоверно старше: их средний возраст увеличился с $64,0 \pm 11,9$ года (1998 г.) до $69,9 \pm 12,2$ года (2014 г.). Более 65% пациентов с ХСН находятся в возрастных группах старше 60 лет. Соотношение числа женщин, имеющих ХСН, к числу мужчин составляет примерно 3:1 [3].

До 1990-х годов 60–70% больных ХСН умирали в течение 5 лет. Современная терапия позволила снизить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность. Тем не менее годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов 10,3). Среди больных с ХСН I–IV ФК средняя годовая смертность составляет 6,0%. При этом смертность в течение года больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% (даже в условиях лечения в специализированном стационаре), то есть за один год в РФ умирают до 612 тыс. больных ХСН [7]. Прогнозы ученых показывают, что через 10–20 лет 30–50% пациентов, обратившихся на амбулаторный прием, будут иметь диагноз ХСН. Хотя по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН уже в настоящее время до 40% пациентов, обратившихся за медицинской помощью в кардиологические и общетерапевтические учреждения, страдают ХСН [10].

Одними из основных причин развития ХСН в Российской Федерации являются АГ (95,5%), ИБС (69,7%), перенесенный инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (15,3%), сахарный диабет (15,9%). Сочетание ИБС и АГ встречается у большинства пациентов с ХСН. Наблюдается значительное увеличение количества больных с пороками сердца (4,3%) с преобладанием дегенеративного порока аортального клапана. В меньшей степени причинами формирования ХСН являются перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии, токсические поражения миокарда различной этиологии, в том числе ятрогенного генеза (химиотерапия, лучевые поражения миокарда и другое), анемии (12,3%). К числу частых причин ХСН также относятся хроническая обструктивная болезнь легких (13%), хроническая и пароксизмальная

фибрилляция предсердий (12,8%), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (10,3%) [16]. Основными причинами смерти населения всех стран мира начиная с середины XX века являются неинфекционные заболевания, среди которых лидирующее место занимают болезни системы кровообращения (БСК). В Российской Федерации с начала 2000-х гг. отмечается положительная тенденция к снижению смертности от БСК, однако данный показатель все еще в 2–3 раза превышает показатели экономически развитых стран. В 2009 г. вклад БСК составил 56,8% от всех смертей, 24% всех смертей населения страны от БСК приходилось на наиболее трудоспособный возраст (25–64 года) [12, 13].

В настоящее время предпринимаемые активные меры по воздействию на наиболее важные из факторов риска как компонентов сердечно-сосудистого континуума (гипертония, курение, гиперхолестеринемия) привели к снижению заболеваемости ИБС и ее более доброкачественному течению; повсеместное внедрение в конце XX века реперфузионной терапии при инфаркте миокарда значительно улучшило прогноз этих пациентов. Пациенты с ИБС выживают и достигают развития ХСН в более позднем периоде своего заболевания. Таким образом, старение общей популяции в целом и больных ХСН в частности, улучшение ранней диагностики и совершенствование методов лечения ИБС, дилатационной кардиомиопатии и клапанных пороков сердца являются объективными причинами роста распространенности ХСН [14].

Качество жизни больных с ХСН, согласно данным социологических исследований, особенно на более поздних стадиях, также существенно ниже такового у здорового населения (в среднем в два раза больше ограничений по физической активности и на треть хуже социальное функционирование). Наряду с базисными медикаментозными (ингибиторы АПФ, сартаны, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) и нефармакологическими подходами более заметное место в решении данного вопроса занимают малоинвазивные эндоваскулярные технологии у определенной группы пациентов с ХСН II–IV ФК. К ним относятся сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией кардиоверсии-дефибрилляции (CRT-D), сердечная ресинхронизирующая терапия (CRT), имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) — методы, которые уменьшают проявления сердечной недостаточности, одновременно с этим увеличивая продолжительность и улучшая качество жизни пациентов с ХСН, и служащие средствами первичной и вторичной профилактики внезапной смерти. На сегодняшний день перечисленные эндоваскулярные технологии являются утвердившимися высокотехнологичным методом лечения ХСН и присутствуют в рекомендациях кардиологических обществ (включая РКО) развитых стран. Эффективность данных методов доказана в крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ) [15].

Согласно полученным результатам РКИ MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) стало известно, что за 8 лет наблюдения кумулятивный показатель общей смертности статистически значимо составил 49% в группе пациентов с ИКД и 62% в группе пациентов без ИКД.

Показатель снижения общей смертности в РКИ COMPANION (Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure) благодаря применению CRT-

устройств составил 24% ($p = 0,059$), а при использовании CRT-D-устройств — 36% ($p = 0,003$), что достоверно подтвердило пользу от имплантированного дефибриллятора для пациентов с ХСН [1, 15].

Данная группа пациентов с ХСН с таким имплантированным устройством требует регулярного контроля. Это необходимо для оценки работы имплантируемого устройства и для анализа получаемой с его помощью диагностической информации. Ежегодно количество пациентов, приходящих на плановый контроль к лечащему врачу, увеличивается и становится существенной нагрузкой для системы здравоохранения.

Новое направление в кардиологии — «интракардиальная телекардиология», активно развивается с начала 2000-х гг. и приобретает все большее значение. Это раздел телекардиологии, основанный на передаче внутрисердечных сигналов радиоэлектронным устройством, имплантированным кардиопациенту. Радиотехнические устройства интракардиальной телекардиологии реализуют измерение параметров и сигналов у кардиологических пациентов непосредственно в сердце в повседневной жизни (*in vivo*) и их передачу через глобальные системы мобильной связи лечащим врачам [3, 15].

Врачам предоставлены уникальные возможности дистанционного мониторинга состояния пациентов в режиме on-line с использованием данных устройств на всей территории земного шара, охваченной сетями мобильной связи. Широкое внедрение в практику радиотехнических систем интракардиальной телекардиологии, по данным Канадского агентства по лекарствам и медицинским технологиям, существенно повышает качество лечения кардиологических больных, одновременно снижая до 60% расходы на лечение.

На мировом рынке в настоящее время представлены радиотехнические системы интракардиальной телекардиологии CareLink® компании Medtronic, Merlin™.net компании St. Jude Medical, Latitude® компании Guidant и HomeMonitoring® компании Biotronik GmbH & Co. KG [2, 3, 15].

Расходы на лечение больных ХСН как в России, так и в мире превышают затраты на лечение инфаркта миокарда и всех онкологических заболеваний, вместе взятых, являясь тяжелейшим экономическим бременем.

Около 70–80% финансовых средств уходит на оплату стационарного лечения декомпенсированных пациентов. Длительность госпитального лечения обострения ХСН в стационарах США предельно сжата ввиду того, что койко-день больного ХСН становится очень дорогостоящим и составляет всего 7,7 дня, а в России и Европе редко превышает 2 недели. Также одной из серьезных проблем являются и повторные госпитализации. В течение двух недель после выписки госпитализируется 10–19% больных, а в течение 3 месяцев — до 50%. Небрежное выполнение рекомендаций врача, неконтролируемая артериальная гипертензия, неадекватность назначенной терапии являются причинами повторных госпитализаций [11].

После устранения декомпенсации ХСН пациент, выписывающийся из стационара или покидающий врача амбулаторного звена, должен, кроме рекомендаций по оптимальному медикаментозному лечению, иметь возможность контролировать свое состояние и быть под наблюдением специально обученного персонала. Такой принцип диспансерного наблюдения имеет различные названия: мультисциплинарного подхода в ведении больных ХСН, или школы для больных с декомпенсацией, или клиник для больных ХСН, или домашнего сестринского контроля за больными с декомпенсацией. Одновременно с этим задачей врача амбулаторного звена является проведение персонализированного обучения его и ближайших родственников приемам контроля за течением ХСН, методам самопомощи и предоставление возможности регулярного контакта с медицинскими специалистами для своевременной коррекции состояния и недопущения экстренных декомпенсаций, с учетом психических социально-экономических, семейных, бытовых особенностей каждого пациента [16].

Принимая во внимание все большую распространенность ХСН в мире и в Российской Федерации, крайнюю тяжесть и прогрессивность течения этого синдрома, а также колоссальные затраты на лечение данной группы пациентов, следует обратить особое внимание на проблему профилактики развития ХСН. Учитывая, что ХСН является одним из финальных этапов сердечно-сосудистого континуума (или непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний), а также осложнением большинства болезней сердца, успешное лечение этих заболеваний можно рассматривать как профилактику развития декомпенсации сердечной деятельности. Профилактика и лечение основных факторов риска ХСН, особенно на амбулаторном этапе, как причины развития декомпенсации сердечной деятельности, являются приоритетной задачей [1, 2, 16].

В амбулаторных условиях значительное число обращений за экстренной медицинской помощью (около 1,7 млн случаев в год) связано именно с ухудшением течения сердечной недостаточности.

В 2016 г. в ХМАО-Югре по данным МЕДСТАТ заболеваемость болезнями системы кровообращения составила 247 102 (196 980 — 2013 г.) случая, из них АГ составила 139 298 (103 469 — 2013 г.) случаев, ИБС 34 176 (48 676 — 2013 г.) случаев. Пролечено в стационаре пациентов с БСК 47 742 (45 549 — 2013 г.) случая, трудоспособного возраста 18 639 и нетрудоспособного возраста — 29 103 случая, из них АГ составила 11 825 (11 373 — 2013 г.) случаев (трудоспособный возраст 4 328 и нетрудоспособный возраст 7 497 случаев), ИБС — 14 058 (15 340 — 2013 г.) случаев (трудоспособный возраст 5 088, нетрудоспособный возраст 8 970 случаев). Число случаев временной нетрудоспособности БСК составила 26 692 (29 700 — 2013 г.). Смертность от БСК среди взрослого населения в 2016 г. составила 4029 случаев, из них старше трудоспособного возраста 2856, трудоспособного возраста 1173 случая, из них АГ 136 и ИБС 2248 случаев.

По данным МЕДСТАТ оценивается заболеваемость, смертность и случаи госпитализаций в стационар по основному заболеванию (например, АГ и ИБС), но не учитываются случаи декомпенсации ХСН. Данная статистическая система в настоящее время не позволяет оценить реальную практическую картину по г. Сургуту и ХМАО-Югре в целом.

В связи с этим необходимы разработка и проведение регистра больных по проблеме ХСН в Окружном кардиологическом диспансере «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» г. Сургут как в ведущем профильном медицинском учреждении округа. Это позволит оценить ситуацию в реальной клинической практике, выявить проблемы в диагностике и медикаментозном, немедикаментоз-



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
23-25 октября 2018 года состоится

XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в
педиатрии и детской хирургии»



СЕКРЕТАРИАТ
ОРГКОМИТЕТА:

Тел.: +7 (926) 525-16-82
E-mail: congress@pedklin.ru
www.congress2018.pedklin.ru

2018
Москва, 23-25 октября

Реклама 6+

ном и эндоваскулярном лечении этой категории пациентов, определить пути для их решения. ■

Литература

1. Акимов А. Г., Обрезан А. Г. Лечение хронической сердечной недостаточности: современные российские и международные рекомендации: рук-во. СПб: ИнформМед, 2010. 360 с.
2. Гуревич М. А. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина, 2008. 414 с.
3. Диагностика и лечение острой и хронической сердечной недостаточности: рекомендации Европейского общества кардиологов. М., 2014. 68 с.
4. Бабанская Е. Б., Меньшикова Л. В., Дац Л. С. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 5. С. 25–28.
5. Артемьева Е. Г., Маленкова В. Ю., Фролова Е. В. Распространенность артериальной гипертензии при хронической сердечной недостаточности в Чувашской Республике // Медицинский альманах. 2011. № 16. С. 51–54.
6. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) // Сердечная недостаточность. 2011. Т. 12. № 2. С. 63–68.
7. Bonneau L., Barendregt J., Meert K. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: future rise of heart failure // Am. J. Public. Health. 1994. Vol. 84. P. 20–28.
8. Smith W. Epidemiology of congestive heart failure // Am. J. Cardiol. 1985. Vol. 55. 3 A-8 A.
9. Sutton G. Epidemiologic aspects of heart failure // Am. Heart J. 1990. Vol. 120. P. 1538–1540.
10. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН // Журнал сердечная недостаточность. 2003. Т. 4. № 3. С. 116–120.
11. Смирнова Е. А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области // Российский кардиологический журнал. 2010. Т. 2. С. 78–83.
12. Кожокар К. Г., Урванцева И. А., Николаев К. Ю. Влияние неконвенционных факторов риска на тяжесть течения острого коронарного синдрома у пациентов, проживающих в условиях севера // Вестник СурГУ Медицина. 2016, № 3 (29), с. 59–61.
13. Калугина Л. С., Горьков А. И., Урванцева И. А. Эндоваскулярное лечение хронической окклюзии коронарных артерий при многососудистом поражении венечного русла // Вестник СурГУ Медицина. 2016, № 2 (28), с. 13–16.
14. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 8. С. 7–13.
15. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 3-е издание, дополненное и переработанное. Рабочая группа по разработке рекомендаций: А. Ш. Ревитов (руководитель), А. В. Ардашев, С. А. Бойцов, О. Л. Бокерия, Е. З. Голухова, К. В. Давтян, С. А. Зенин, В. А. Кузнецов, В. В. Купцов, Д. С. Лебедев, Н. Н. Ломидзе, М. М. Медведев, А. В. Недоступ, Н. М. Неминущий, А. В. Певзнер, Е. А. Покушалов, Ф. Г. Рзаев, О. В. Сопов, В. А. Сулимов, А. Л. Сыркин, С. А. Термосесов, Т. В. Тюрина, Ю. В. Шубик, С. М. Яшин. М., 2013. 595 с.
16. Сергеева Е. М., Малишевский М. В., Васина А. А., Мищенко Т. А., Кузьмина Ю. С., Раемгулов Р. А. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16. № 4. С. 32–34.

Сравнение вариабельности массы миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии, традиционной и усредненной электрокардиографии в аспекте оценки эффективности антигипертензивной терапии

А. А. Семенкин*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

О. И. Чиндарева*

Н. В. Махрова**

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

В. В. Потапов*, кандидат медицинских наук

Л. А. Живилова*, кандидат медицинских наук

И. Е. Сивков***

Е. В. Семенова*

* ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

** ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России, Омск

*** ООО «Информационные Системы Сервиса Арт», Омск

Резюме. Проведено сравнение вариабельности массы миокарда левого желудочка сердца (ММЛЖ), рассчитанной по данным ЭхоКГ, неусредненной и усредненной ЭКГ, и дана оценка эффективности этих методов в выявлении динамики ММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией. Показано, что способ определения ММЛЖ по данным усредненной ЭКГ значительно превышает традиционный метод ЭКГ и ЭхоКГ по воспроизводимости, что при использовании его в клинической практике может обеспечить надежность индивидуализированной оценки изменений миокарда как при одномоментном исследовании, так и при их оценке в динамике. Использование метода в исследованиях с ЭКГ-контролем позволит сократить размер выборок или время для достижения статистически значимого результата.

Ключевые слова: вариабельность массы миокарда левого желудочка, усредненная ЭКГ, антигипертензивная терапия.

Comparison of the left ventricle mass variability calculated from echocardiography, traditional and averaged electrocardiography in the evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy

A. A. Semenkin, O. I. Chindareva, N. V. Makhrova, G. I. Nechaeva, V. V. Potapov, L. A. Zhivilova, I. E. Sivkov, E. V. Semenova

Abstract. The comparison of the variability of left ventricular mass (LVM) calculated from echocardiography, conventional and signal-averaged ECG and evaluation the effectiveness of these methods in the detection of the LVM changes during antihypertensive therapy were performed. It was found that the reproducibility of the signal-averaged ECG method of LVM calculation is significantly higher than the conventional one and echocardiography. The use of this method in clinical practice can provide reliability of individualized assessment of LVM changes on single examination and during follow-up. The use of signal-averaged ECG may reduce groups size or the study duration to achieve statistically significant difference in studies with ECG control.

Keywords: left ventricle mass variability, averaged ECG, antihypertensive therapy.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца у больных артериальной гипертензией является характерным признаком формирования гипертонического сердца. Доказанное неблагоприятное влия-

ние ГЛЖ на сердечно-сосудистый прогноз у больных артериальной гипертензией и снижение кардиоваскулярного риска при обратном развитии данного патологического состояния [1–3] определяют важность индивидуализированной оценки ее динамики на фоне антигипертензивной терапии. Современный уровень развития медицинской техники позволяет с высокой точностью определять массу миокарда левого желудоч-

ка (ММЛЖ) сердца. С этой целью могут быть использованы такие методы диагностики, как 3D-эхокардиография (3D-ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), а также считающийся эталонным на сегодняшний день метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако использование указанных методов в реальной клинической практике, в том числе при обследовании лиц с артериаль-

¹ Контактная информация:
asemyonkin@mail.ru

ной гипертензией, ограничено трудоёмкостью, высокой стоимостью (особенно при повторных исследованиях), малой доступностью и отсутствием референтных значений ММЛЖ в связи с относительно небольшим количеством накопленных данных. В связи с этим электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) остаются наиболее часто используемыми инструментальными методами выявления и контроля ГЛЖ сердца как в клинической практике, так и при проведении научных исследований.

Несомненными преимуществами ЭхоКГ является возможность количественной оценки ММЛЖ и более высокая в сравнении с электрокардиографическим методом чувствительность в распознавании ГЛЖ [4, 5]. В то же время выявление ГЛЖ с помощью ЭКГ не теряет своей актуальности благодаря простоте и доступности, а также высокой специфичности электрокардиографических индексов. Кроме того, на сегодняшний день предложены способы расчета ММЛЖ по данным ЭКГ, что существенно расширяет возможности метода при изучении ГЛЖ [6–8].

Использование указанных методов диагностики сопряжено с рядом факторов, способных негативно влиять на воспроизводимость показателей, что может снижать их диагностическую ценность как при одномоментном исследовании, так и при динамическом контроле ГЛЖ. Так, оценка изменений ММЛЖ при эхокардиографическом исследовании может осложняться зависимостью результатов от технических характеристик ультразвукового оборудования и квалификации специалиста, выполняющего измерения, что ведет к появлению случайных ошибок. Интерпретация изменений ЭКГ при динамическом контроле ГЛЖ осложняется влиянием на электрический сигнал большого количества внешних помех, значимо искажающих регистрируемые потенциалы миокарда.

Часть недостатков традиционной ЭКГ потенциально можно устранить с помощью усреднения кардиосигнала, что будет способствовать повышению воспроизводимости, а следовательно, и надежности результатов повторных исследований.

Учитывая приведенные положения, цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке вариабельности ММЛЖ, рассчитанной по данным ЭхоКГ, традиционной и усредненной ЭКГ, и эффективности этих методов в выявлении динамики ММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования

На первом этапе исследования выполнялась оценка вариабельности ММЛЖ в трех отдельных группах практически здоровых добровольцев.

В группе 1 ($n = 20$) оценивалась вариабельность ММЛЖ по данным ЭхоКГ. Эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу выполнялось дважды с интервалом в 1 неделю [9].

В группах 2 ($n = 17$) и 3 ($n = 20$) изучалась вариабельность ММЛЖ по данным неусредненной и усредненной ЭКГ. В группе 2 регистрация ЭКГ выполнялась с интервалом в 1 неделю. В группе 3 временной интервал между двумя последовательными электрокардиограммами составлял 1 минуту.

На втором этапе исследования проводили сравнительную оценку эффективности ЭхоКГ, неусредненной и усредненной ЭКГ по определению динамики гипертензионных изменений сердца на фоне антигипертензивной терапии. На данном этапе обследовано 64 больных неосложненной артериальной гипертензией в возрасте от 35 до 65 лет, получавших терапию антигипертензивными препаратами с доказанной способностью влиять на ММЛЖ (периндоприл, лозартан, амлодипин, фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина) на протяжении 3 месяцев.

Повторные исследования проводились с соблюдением стандартных условий (обстановка, температура в помещении, положение).

Эхокардиографическое обследование выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса VIVID 9 (General Electric, США). ММЛЖ по данным ЭхоКГ рассчитывалась по формуле, рекомендованной Американским обществом эхокардиографии (American Society of Echocardiography, ASE): $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6$, где ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка (граммы), КДР — конечный диастолический размер левого желудочка (см), ТЗСд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (см), ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (см) [9].

Для регистрации ЭКГ использовался 12-канальный компьютеризированный электрокардиограф ЭК9 Ц-01-КАРД фирмы «МКС» (Россия, г. Зеленоград). Наложение электродов на конечности и грудную клетку выполнялось строго в соответствии с анатомическими ориентирами. Повторные исследования в груп-

пе 3 проводились без снятия электродов для исключения случайной ошибки, связанной с их возможным смещением относительно первоначального положения. Продолжительность записи при первом и повторном исследованиях составляла 5 минут. Регистрация, архивирование, обработка и усреднение ЭКГ осуществлялись с использованием оригинальной компьютерной программы HR ECG [10].

Для расчета ММЛЖ по данным ЭКГ использовалась разработанная ранее формула: $\text{ММЛЖ} = -10,523 + 0,706 \times \text{возраст} - 32,698 \times \text{пол} + 2,197 \times \text{ИМТ} + 596,973 \times \text{Pd} + 23,213 \times (\text{RAVL} + \text{SV3}) + 21,860 \times (\text{TV1} - \text{TV6})$, где ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка сердца (граммы); возраст — возраст пациента (годы); пол — пол пациента (0 — мужчины, 1 — женщины); ИМТ — индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$); Pd — максимальная продолжительность зубца Р (секунды); RAVL — амплитуда зубца R в отведении AVL (мВ); SV3 — амплитуда зубца S в отведении V3 (мВ); TV1 — амплитуда зубца T в отведении V1 (мВ); TV6 — амплитуда зубца T в отведении V6 (мВ) [8, 11]. Метод определения ММЛЖ по данным усредненной ЭКГ был разработан на основании данных, полученных при обследовании 185 добровольцев (108 больных неосложненной артериальной гипертензией и 77 лиц с нормальным уровнем артериального давления в возрасте от 35 до 65 лет). Предложенная модель объясняла 67% вариативности массы миокарда левого желудочка, определенной по данным ЭхоКГ ($R^2 = 0,67$; $R = 0,82$; $p < 0,001$).

Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью компьютерной программы SPSS 13.00. Воспроизводимость результатов повторных исследований рассчитывалась методом Блэнда–Алтмана с определением систематического расхождения, его стандартного отклонения и коэффициента вариативности [12]. Межгрупповые различия вариабельности ММЛЖ оценивались при помощи непарного t-теста Стьюдента с поправкой Бонферони при множественных сравнениях. Для определения значимости внутригрупповых различий ММЛЖ при повторных исследованиях использовался парный t-тест Стьюдента. При определении необходимого размера выборки для получения значимых межгрупповых различий динамики ММЛЖ использован способ Неймана–Пирсона с заданной мощностью 80% и ошибкой α , равной 5% [13]. На всех этапах исследования нулевая гипотеза отвергалась при значении p менее 0,05.

Результаты

Исходные характеристики групп представлены в табл. 1.

Значимой динамики ИМТ и артериального давления при повторном обследовании выявлено не было ни в одной из групп ($p > 0,05$ для всех).

Различия средних значений ММЛЖ при первом и повторном исследовании были статистически незначимы и составили: в группе 1 — $2,5 \pm 18,6$ г ($p = 0,56$); в группе 2 — $2,7 \pm 9,2$ г ($p = 0,24$) и $0,5 \pm 5,2$ г ($p = 0,67$) для неусредненной и усредненной ЭКГ соответственно; в группе 3 — $-2,6 \pm 6,9$ г ($p = 0,10$) и $0,1 \pm 2,8$ г ($p = 0,84$) для неусредненной и усредненной ЭКГ соответственно.

Вариабельность ММЛЖ по данным обследования каждой из групп представлена в табл. 2.

Вариабельность ММЛЖ при повторных исследованиях по данным ЭхоКГ была значимо выше в сравнении как с традиционной, так и усредненной ЭКГ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ для неусредненной и усредненной ЭКГ при регистрации с интервалом в 1 неделю; $p < 0,01$ и $p < 0,001$ для неусредненной и усредненной ЭКГ при регистрации без смещения электродов между повторными исследованиями соответственно).

Сравнение вариабельности изучаемого признака по данным неусредненной и усредненной ЭКГ показало, что усредненная ЭКГ значимо превосходит неусредненную ЭКГ по воспроизводимости (табл. 2).

При сравнении воспроизводимости ММЛЖ при регистрации электрокардиосигнала с интервалом в 1 неделю против ЭКГ, зарегистрированной с коротким интервалом без смещения электродов между повторными исследованиями, для неусредненной ЭКГ не было выявлено значимых различий вариабельности ММЛЖ ($p = 0,23$), в то время как вариабельность усредненной ЭКГ была достоверно ниже ($p = 0,042$) при отсутствии изменения расположения электродов между двумя последовательными записями кардиосигнала.

Размеры выборок, необходимые для выявления статистически значимых различий при определении динамики ММЛЖ с учетом полученных значений стандартного отклонения для оцениваемых в исследовании способов диагностики и предполагаемой степени снижения ММЛЖ, представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, использование ЭхоКГ в качестве метода контроля динамики ММЛЖ требует увеличения объема выборки в несколько раз в сравнении

Исходные характеристики групп

Таблица 1

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Мужчины, n (%)	8 (40)	9 (53)	6 (30)
Возраст, лет	$23,6 \pm 4,1$	$20,3 \pm 1,7$	$46,8 \pm 8,3$
ИМТ, кг/м ²	$22,6 \pm 3,5$	$21,1 \pm 3,1$	$26,9 \pm 3,9$
САД, мм рт. ст.	$111,7 \pm 10,0$	$126,7 \pm 19,7$	$123,8 \pm 13,8$
ДАД, мм рт. ст.	$71,0 \pm 7,3$	$71,1 \pm 17,4$	$80,8 \pm 9,0$

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

Вариабельность массы миокарда левого желудочка

Таблица 2

Метод исследования	ММЛЖ 1–2 (г)	СР (г)	σ (г)	КВ (%)
Группа 1				
ЭхоКГ	124,3	2,5	18,6	15,0
Группа 2				
Неусредненная ЭКГ	116,1	2,7	9,2	7,9
Усредненная ЭКГ	113,2	0,5	5,2	4,6*
Группа 3				
Неусредненная ЭКГ	156,1	-2,6	6,9	4,4
Усредненная ЭКГ	149,1	0,1	2,8	1,9**

Примечание. ММЛЖ 1–2 — среднее значение ММЛЖ при первом и повторном исследовании; СР — систематическое расхождение между первым и повторным исследованиями; σ — стандартное отклонение систематического расхождения между первым и повторным исследованиями; КВ — коэффициент вариабельности; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ при сравнении данных усредненной и неусредненной ЭКГ.

Размеры выборок, необходимые для выявления значимой динамики ММЛЖ

Таблица 3

Метод	Различия ММЛЖ при повторных исследованиях			
	5 г	10 г	15 г	20 г
ЭхоКГ, n	172	43	20	11
Неусредненная ЭКГ*, n	42	11	5	3
Неусредненная ЭКГ, n**	24	6	3	2
Усредненная ЭКГ, n*	14	4	2	1
Усредненная ЭКГ, n**	4	1	1	1

Примечание. * для стандартного отклонения систематического расхождения при обследовании с интервалом в 1 неделю; ** для стандартного отклонения систематического расхождения при обследовании без снятия электродов.

с ЭКГ, как усредненной, так и неусредненной. В свою очередь, в этом отношении усредненная ЭКГ оказалась эффективнее неусредненной. Необходимый объем выборки для неусредненной ЭКГ был в 3 раза выше при регистрации в разные дни и в 6 раз выше при исключении ошибки, связанной с погрешностью при наложении электродов.

Для каждого из оцениваемых методов диагностики были рассчитаны величины изменения ММЛЖ у отдельного пациента, необходимые для регистрации достоверной динамики при повторных измерениях, которые составили 66 г, 33 г против 19 г, 25 г против 10 г в соответствии с полученными стандартными отклонениями систематического расхождения для ЭхоКГ, неусредненной против усредненной ЭКГ с интервалом в 1 неделю и неусредненной против усредненной

ЭКГ, зарегистрированных без смещения электродов, соответственно.

Исходные характеристики больных артериальной гипертензией на антигипертензивной терапии представлены в табл. 4.

Средние значения массы миокарда, рассчитанные по данным ЭхоКГ, усредненной и традиционной ЭКГ, статистически не различались ($p = 0,99$).

Снижение АД через 3 месяца терапии составило $-24,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и $-12,0$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) для систолического и диастолического АД соответственно.

Динамика ММЛЖ по данным ЭхоКГ, неусредненной и усредненной ЭКГ в конце периода наблюдения представлена в табл. 5.

Снижение ММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии было значимым как

Таблица 4

Исходные характеристики больных артериальной гипертензией, получавших антигипертензивную терапию (n = 64)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	30 (47%)
Возраст, лет	52,2 ± 8,5
Индекс массы тела, кг/м ²	30,6 ± 4,9
Систолическое АД, мм рт. ст.	156,2 ± 19,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,5 ± 9,9
Частота сердечных сокращений, уд. в мин	69,4 ± 11,2
ММ ЭхоКГ, г	185,0 ± 33,3
ММ ЭКГ неусредненная, г	184,3 ± 29,3
ММ ЭКГ усредненная, г	184,4 ± 28,4

Примечание. Здесь и далее: ММ ЭхоКГ — масса миокарда по данным эхокардиографии; ММ ЭКГ — масса миокарда по данным электрокардиографии, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 5

Динамика массы миокарда левого желудочка

Метод контроля	ΔММЛЖ (г)	P
ЭхоКГ	-0,3 (-8,4—7,9)	0,92
Неусредненная ЭКГ	-5,1 (-7,0—-3,2)	< 0,0001
Усредненная ЭКГ	-6,7 (-8,2—-5,2)	< 0,0001

Примечание. ΔММЛЖ — изменение ММЛЖ через 3 месяца лечения. Данные представлены как среднее и доверительный интервал.

по данным неусредненной, так и усредненной ЭКГ, в то время как изменение ММЛЖ по ЭхоКГ было недостоверно.

На рис. 1 представлена взаимосвязь между степенью снижения ММЛЖ на фоне терапии и исходными значениями ММЛЖ по данным усредненной ЭКГ. При оценке по тертилям распределения исходных значений ММЛЖ снижение ММЛЖ в среднем составило -3,3 г (95% ДИ -1,1—-5,6 г, $p < 0,01$), -7,1 г (95% ДИ -5,1—-9,1 г, $p < 0,001$) и -9,6 г (95% ДИ -6,5—-12,8 г, $p < 0,001$) для 1-го, 2-го и 3-го тертилей соответственно, при этом различия между 1-м и 3-м тертилями были значимыми ($p = 0,002$). Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой линейной связи между значениями исходной ММЛЖ и степенью ее снижения на фоне терапии.

Обсуждение

Контроль динамики ММЛЖ представляется актуальной и вместе с тем довольно сложной задачей. Из ограниченного числа диагностических методик, доступных в настоящее время в повседневной практике с целью оценки изменений ММЛЖ, ЭхоКГ принято считать надежным методом. Однако существует ряд факторов, которые способны повлиять на воспроизводимость показателей, используемых для определения ММЛЖ по данным эхокардиографического исследования. Среди таких факторов можно выделить зависимость результатов исследования от технических характеристик ультразвукового

сканера, опыта специалиста, проводящего исследование, а также особенностей ультразвуковой визуализации у конкретного пациента. Линейные параметры при использовании рекомендованных моделей определения ММЛЖ возводятся в куб [9], поэтому даже небольшие погрешности в измерениях приведут к значительному отклонению результата расчета от истинного значения ММЛЖ.

Вариабельность параметров ЭхоКГ, согласно опубликованным данным, довольно высока и в зависимости от применяемого режима сканирования может достигать 15% [14–16], что сопоставимо с полученными нами результатами.

В условиях реальной клинической практики, когда повторные исследования зачастую проводятся на ультразвуковых аппаратах с отличающимися техническими характеристиками специалистами с разным уровнем подготовки, следует ожидать более высоких показателей вариабельности.

Использование ЭКГ с целью оценки динамики ГЛЖ также сопряжено с высокой вероятностью случайной ошибки, так как, даже при четком соблюдении правил регистрации ЭКГ, кардиосигнал может искажаться за счет влияния внешних помех, активности скелетной мускулатуры и дыхательных движений грудной клетки, появления артефактов при контакте электродов с кожным покровом, а также смещения электродов от первоначального расположения при повторном исследовании.

Усреднение электрокардиосигнала позволяет устранить часть недостатков традиционной ЭКГ путем суммации множества кардиоциклов, когда случайные отклонения электрокардиографической кривой будут стремиться к нулю, в то время как стабильная составляющая ЭКГ сохраняется в полной мере.

Воспроизводимость ММЛЖ как по данным традиционной, так и усредненной ЭКГ в сравнении с ЭхоКГ в нашем исследовании была значительно выше. В то же время при сравнении неусредненной и усредненной ЭКГ вариабельность ММЛЖ для усредненной ЭКГ была в 2–2,5 раза ниже при одинаковых условиях регистрации. Обращало также внимание отсутствие значимых различий вариабельности неусредненной ЭКГ в зависимости от временного интервала между повтор-

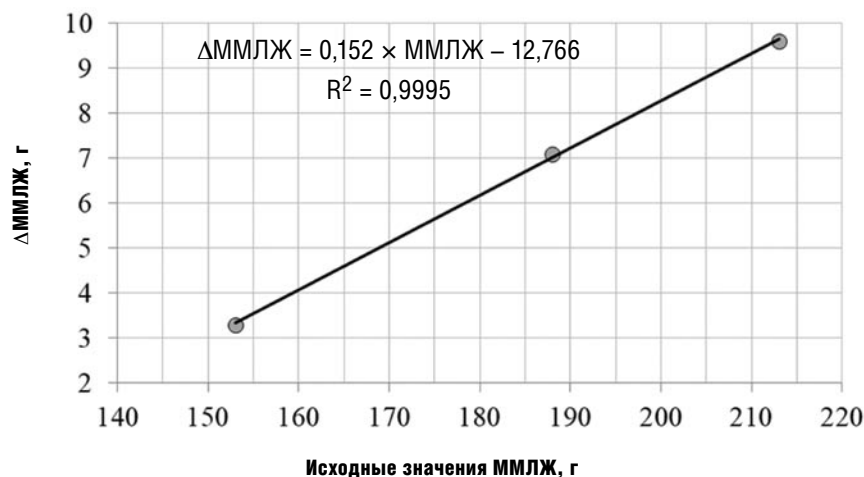


Рис. 1. Взаимосвязь исходных значений и степени снижения ММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии

ными исследованиями, в то время как вариабельность усредненной ЭКГ при отсутствии смещения электродов между повторными исследованиями была значимо ниже по сравнению с регистрацией через 1 неделю. Полученные результаты, с одной стороны, свидетельствуют о значимом влиянии на воспроизводимость показателей ЭКГ изменения расположения электродов относительно исходной позиции при повторном исследовании. В то же время даже при условии проведения исследования, когда полностью исключается случайная ошибка, обусловленная смещением электродов, вариабельность кардиосигнала при традиционной регистрации электрических потенциалов миокарда остается довольно высокой за счет влияния иных факторов. Усреднение электрокардиосигнала, в свою очередь, позволяет минимизировать влияние случайных помех, повышая надежность метода при динамическом ЭКГ-контроле.

Высокая вариабельность ММЛЖ по данным ЭхоКГ не позволила нам оценить эффективность проводимой антигипертензивной терапии на фоне относительно короткого периода лечения. Согласно полученным результатам изменение ММЛЖ по данным ЭхоКГ составило $-0,3$ г. Эти изменения были статистически недостоверны. В то же время метод ЭКГ оказался способным выявить значимую динамику ММЛЖ на относительно коротком отрезке времени, что подтверждает его большую точность при динамическом контроле.

Нами проанализирован ряд исследований с общим количеством участников 1564 человека, в которых с помощью ЭхоКГ-контроля оценивалось влияние различных антигипертензивных препаратов и их комбинаций на ГЛЖ у больных артериальной гипертензией [3, 17–24]. В анализ включены работы, в которых были представлены исходные и достигнутые на фоне терапии значения ММЛЖ либо средние значения линейных размеров левого желудочка, на основании которых имелась возможность рассчитать данный показатель. В зависимости от сроков терапии (3, 6, 12, 24 месяца) были сформированы отдельные анализируемые группы, для каждой из которых были рассчитаны средние значения изменения ММЛЖ на фоне лечения артериальной гипертензии (рис. 2).

Как видно из представленного графика, наиболее быстрое снижение ММЛЖ наблюдается на начальных этапах терапии (3–6 месяцев) и через 3 месяца



по данным ЭхоКГ в среднем составляет 14,0 г. С учетом данных, полученных нами при определении размера выборки, необходимой для выявления значимой динамики ММЛЖ (табл. 3), такое изменение показателя могло быть зарегистрировано по данным ЭхоКГ уже при обследовании 22 лиц, однако при большем количестве участников в настоящем исследовании значимых изменений ММЛЖ по данным ЭхоКГ выявлено не было. Данное противоречие может быть связано с тем, что среди обследованных нами на втором этапе лиц ГЛЖ по данным ЭхоКГ выявлена только в 20% случаев, а исходная ММЛЖ при этом была ниже, чем в проанализированных исследованиях, в которых преобладали лица с ГЛЖ (185,0 г против 259,2 г соответственно). Принимая во внимание наличие прямой линейной связи между исходной ММЛЖ и степенью ее снижения на фоне терапии, выявленной в нашем исследовании (рис. 1), результат в нашей выборке должен был оказаться ниже, и действительно, по данным усредненной ЭКГ снижение ММЛЖ составило в среднем 6,7 г. При условии включения в настоящее исследование лиц с той же ММЛЖ, что и в проанализированных нами работах, согласно уравнению регрессии (рис. 1), изменение ММЛЖ через 3 месяца составило бы 14,5 г, что сопоставимо с данными метаанализа. В свою очередь, с учетом стандартного отклонения систематического расхождения для ЭхоКГ, которое было получено в настоящем исследовании, для регистрации значимого снижения ММЛЖ на 6,7 г по данным ультразвукового исследования объем выборки должен был составить 96 человек, что существенно больше объема нашей выборки, тогда

как для регистрации такого же изменения ММЛЖ по данным неусредненной и усредненной ЭКГ достаточно было бы 24 и 8 повторных наблюдений соответственно.

Несмотря на распространенные представления о надежности метода ЭхоКГ, он оказался неприемлемым для персонализированной оценки изменений сердца на фоне антигипертензивной терапии. Рассчитанное снижение ММЛЖ на 66 г, необходимое для достоверной оценки динамики этого показателя у отдельного человека по данным ЭхоКГ, не наблюдается даже через 2 года терапии (рис. 2) и вряд ли может быть достигнуто в перспективе, учитывая параболическую форму кривой. В свою очередь, усредненная ЭКГ позволит фиксировать значимые изменения ММЛЖ у отдельного пациента уже через 3–6 месяцев (расчетное значение разницы -19 г), а при условии устранения вероятности смещения электродов между повторными исследованиями такие изменения могут быть зарегистрированы менее чем через 3 месяца от начала терапии (расчетное значение разницы -10 г). Использование традиционного способа регистрации ЭКГ сопряжено с отсроченной оценкой эффективности терапевтических вмешательств. Достоверную индивидуальную динамику ММЛЖ по неусредненной ЭКГ возможно оценить только через 1–2 года лечения (расчетное значение разницы -33 г), что не позволит своевременно менять режим антигипертензивной терапии.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о большей надежности метода усредненной ЭКГ в сравнении с традиционной ЭКГ и ЭхоКГ при оцен-

ке динамики ММЛЖ, в том числе и при использовании его с целью индивидуализированного контроля изменений данного показателя. Однако следует отметить, что сравнение эффективности диагностических методик при динамическом контроле ММЛЖ в нашем исследовании проводилось на небольшой выборке лиц с применением разработанного нами ранее способа определения ММЛЖ по данным усредненной ЭКГ [8], информативность которого в сравнении с эталонными способами оценки данного показателя требует дальнейшего изучения.

Традиционно оценка ГЛЖ проводится по индексированным показателям, учитывающим площадь поверхности тела (ППТ). В настоящем исследовании оценивалась вариабельность ММЛЖ в аспекте возможности выявления регресса гипертензионных изменений миокарда на фоне антигипертензивной терапии, а не индекса ММЛЖ. Исходя из особенностей индексированного показателя, снижение или увеличение веса пациента в процессе терапии может искажать данные о реальных изменениях сердечной мышцы при индексации по ППТ. Наше исследование, как и ряд других, показало, что встречаемость ГЛЖ в общей массе больных неосложненной артериальной гипертензией невысока [25, 26]. Кроме того, в работе продемонстрировано, что значимое снижение ММЛЖ под действием антигипертензивной терапии происходит даже при исходных значениях, не укладывающихся в критерии ГЛЖ, определенные на основании индексированных значений. Таким образом, нам представляется более обоснованным использование в качестве контрольного показателя эффективности терапевтических вмешательств ММЛЖ, особенно при индивидуализированной оценке.

Выводы

1. Эхокардиографический метод обладает низкой воспроизводимостью, что снижает надежность одномоментной оценки ММЛЖ, приводит к существенному завышению необходимого объема выборки в исследованиях с динамическим контролем и не позволяет использовать этот метод для индивидуализированного контроля динамики ММЛЖ у больных артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии.
2. Воспроизводимость показателя ММЛЖ по данным ЭКГ выше в сравнении с ЭхоКГ.
3. Усреднение ЭКГ позволяет минимизировать погрешность при определении ММЛЖ при повторных измерениях,

что позволит сократить объем групп или времени для получения статистически значимого результата при использовании в проспективных исследованиях в сравнении как с ЭхоКГ, так и традиционной ЭКГ.

4. При подтверждении полученных данных в более крупных исследованиях использование усредненной ЭКГ в клинической практике позволит проводить индивидуализированную оценку изменений ММЛЖ уже на ранних этапах антигипертензивной терапии с возможностью своевременной ее коррекции, тогда как применение традиционной ЭКГ дает отсроченную оценку, которая не может повлиять на тактику лечения.
5. Метод усредненной ЭКГ дает надежную оценку изменений массы миокарда левого желудочка сердца на фоне антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией независимо от ее исходных значений, в том числе у лиц без гипертрофии левого желудочка сердца, определяемой по общепринятым критериям. ■

Литература

1. Verdecchia P., Carini G., Circo A. et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study // *J Am Coll Cardiol*. 2001. V. 38. № 7. P. 1829–1835.
2. Angeli F., Reboldi G., Poltronieri C. et al. The prognostic legacy of left ventricular hypertrophy: cumulative evidence after the MAVI study // *J Hypertens*. 2015. V. 33. № 11. P. 2322–2330.
3. Devereux R. B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // *JAMA*. 2004. V. 292. № 19. P. 2350–2356.
4. Devereux B., Koren M., de Simone G. et al. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease // *Eur Heart J*. 1993. V. 14. P. 8–15.
5. Devereux R. Is ECG still useful for detection of the left ventricular hypertrophy? // *Circulation*. 1990. V. 81. P. 1144–1146.
6. De Vries S., Heesen W., Belman F. et al. Prediction of the left ventricular mass from the electrocardiogram in systemic hypertension // *Am J Cardiol*. 1996. V. 77. № 11. P. 974–978.
7. Wolf H., Burggraf G., Cuddy E. et al. Prediction of left ventricular mass from the electrocardiogram // *J Electrocardiol*. 1991. V. 24. P. 121–127.
8. Семенкин А. А., Чиндарева О. И., Махрова Н. В. и др. Определение массы миокарда левого желудочка по показателям усредненной электрокардиограммы // *Сердечная недостаточность*. 2016. Т. 17. № 5. С. 333–338.
9. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. V. 28. № 1. P. 1–35.
10. Семенкин А. А., Сивков И. Е., Лебедев В. М., Миллер Т. С. Свидетельство о Государственной регистрации программы для ЭВМ «ECG HR» № 2011616724 (RU); 29.08.2011.
11. Семенкин А. А., Чиндарева О. И., Махрова Н. В., Нечаева Г. И., Потанов В. В., Живилова Л. А., Семенова Е. В. Способ определения массы миокарда левого желудочка сердца у больных неосложненной артериальной гипертензией при помощи усредненной электрокардиограммы. Пат. 2015151297, (RU); ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (RU). № 2612822; заявл. 30.11.15; опубл. 13.03.17, Бюл. № 8.
12. Bland J., Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two measures of clinical measurement // *Lancet*. 1986. V. 1 (8476). P. 307–310.
13. Петру А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: Гэотар-Мед. 2003. С. 87–89.
14. Collins H., Kronenberg M., Byrd B. Reproducibility of left ventricular mass measurements by two-dimensional and M-mode echocardiography // *J Am Coll Cardiol*. 1989. V. 14. № 3. H. 672–676.
15. Himelman R., Cassidy M., Landzberg J., Schiller N. Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiography // *Am Heart J*. 1988. V. 115. № 2. P. 425–431.
16. Palmieri V., Dahlöf B., De Quattro V. et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement // *J Am Coll Cardiol*. 1999. V. № 34 (5). P. 1625–1632.
17. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Finardi G. et al. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial // *Am J Med*. 1992. № 92 (4 B). P. 79–83.
18. Graettinger W., Lipson J., Klein R. et al. Comparison of antihypertensive therapies by noninvasive techniques // *Chest*. 1989. V. 96. P. 74–79.
19. Devereux R., Palmieri V., Sharpe N. et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial // *Circulation*. 2001. V. 104. P. 1248–1254.
20. Koldas L., Ayan F., Ikitimur B. Short term effects of r lmenidine on left ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in patients with essential hypertension comparison with an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium antagonist // *Jpn Heart J*. 2003. V. 44. P. 693–704.
21. Matsuzaki K., Mukai M., Sumimoto T., Murakami E. Effects of ace inhibitors versus calcium antagonists on left ventricular morphology and function in patients with essential hypertension // *Hypertens Res*. 1997. V. 20. P. 7–10.
22. Moroni C., Tolone S., Lopreiato F. et al. Effects of losartan on left ventricular mass: a three-year follow-up in elderly hypertensives with myocardial hypertrophy despite successful conventional antihypertensive treatment // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. V. 21. P. 1323–1328.
23. Rakic D., Rumboldt Z., Bagatin J., Polic S. Effects of four antihypertensive monotherapies on cardiac mass and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: randomized prospective study // *Croat Med J*. 2002. V. 43. P. 672–679.
24. Roman M., Alderman M., Pickering T. et al. Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibition and diuretic therapy on reductions in ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and vascular hypertrophy // *Am J Hypertens*. 1998. V. 11 (4 Pt 1). P. 387–396.
25. Cuspidi C., Sala C., Negri F. et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies // *Journal of Human Hypertension*. 2012. V. 26. P. 343–349.
26. Cuspidi C., Rescaldanic M., Sala C. et al. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review // *Journal of Hypertension*. 2012. V. 30. P. 2066–2073.

Методы лечения пульсирующих гематом и ложных аневризм периферических артерий после рентгенэндоваскулярных вмешательств

Ю. А. Виноградова¹

Л. С. Коков, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

И. П. Михайлов, доктор медицинских наук, профессор

В. П. Кирюшенков

Е. В. Трошкина

ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва

Резюме. В работе проведен анализ методов лечения 87 больных с ложной аневризмой и пульсирующей гематомой периферических артерий после рентгенэндоваскулярных вмешательств. Всем пациентам с пульсирующей гематомой лечение начиналось с локальной компрессии давящей повязкой. Эффективность компрессии составила 89,2%. Попытки локальной компрессии у пациентов с ложными аневризмами оказались не успешны, и все больные были оперированы. Открытое хирургическое лечение было эффективно в 100% случаев у пациентов с ложными аневризмами. На эффективность лечения влияли: прием пациентом антикоагулянтных и дезагрегантных препаратов, конституциональные особенности больного, артериальная гипертензия, локализация и диаметр постпункционного дефекта артерии. Сформулированы определения пульсирующей гематомы и ложной аневризмы периферических артерий.

Ключевые слова: постпункционная ложная аневризма, пульсирующая гематома, эндоваскулярное вмешательство, осложнения, компрессионное лечение, хирургическое лечение.

Methods of treatment of pulsating hematoma and false aneurysm peripheral arteries after endovascular interventions

Yu. A. Vinogradova, L. S. Kokov, I. P. Mikhailov, V. P. Kiryuschenkov, E. V. Troshkina

Abstract. 87 cases of peripheral artery false aneurysm and pulsating hematoma after endovascular interventions were analyzed. For all patients with pulsating hematoma, the treatment began with local compression with a pressure bandage. The compression efficiency was 89.2%. Attempts of local compression in patients with false aneurysms were not successful and all the patients were operated. Surgical treatment was effective in 100% of false aneurysm cases. The effectiveness of treatment was influenced by: the patient's intake of anticoagulant and disaggregant drugs, constitutional features of the patient, arterial hypertension, localization and diameter of the post-puncture artery defect. Definitions of pulsating hematoma and false aneurysm of peripheral arteries are formulated.

Keywords: post-puncture false aneurysm, pulsating hematoma, endovascular intervention, complications, compression treatment, surgical procedure.

Эндоваскулярные вмешательства, несмотря на ряд преимуществ перед открытым хирургическим лечением, являются инвазивными методами и предполагают такие ослож-

нения, как пульсирующие гематомы и ложные аневризмы периферических сосудов, причем их количество увеличивается пропорционально распространению ангиографических методов диагностики и лечения [1, 3–7]. По данным литературы в структуре местных осложнений после пункции артерии ложные аневризмы занимают 60–80% [5]. Для снижения часто-

ты осложнений в настоящее время чаще используют трансаксиллярный, трансбрахиальный и трансрадиальный доступы, ушивающие инструменты. Однако и при таких доступах и развитии эндоваскулярных технологий отмечены повреждения пунктируемой артерии [4–7]. На сегодняшний день актуальными видами лечения пульсирующих гематом и ложных аневризм

¹ Контактная информация:
weinstadt235@gmail.com



Рис. 1. УЗИ ложной аневризмы бедренной артерии

являются хирургический и компрессионный методы с различными их модификациями [1, 3–5].

Цель работы: проанализировать результаты хирургического и компрессионного методов лечения ложных аневризм и пульсирующих гематом периферических артерий после эндоваскулярных вмешательств.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 87 больных с пульсирующими гематомами и ложными аневризмами, находившихся в институте им. Н.В.Склифосовского с 2010 г. по январь 2018 г., в возрасте от 40 до 83 лет. У всех пациентов причиной патологии являлись эндоваскулярные вмешательства, 69 (79,3%) из которых выполнены в других лечебных учреждениях, с последующим поступлением по экстренным показаниям в сроки после манипуляций от 4 суток до 2 месяцев. Большая часть ложных аневризм (23 (88,5%) из 26 случаев) выявлена у пациентов с выполненными эндоваскулярными вмешательствами на коронарных артериях, причем у 14 (53,8%) больных с ложной аневризмой из 23 пациентов было выполнено стентирование коронарных артерий на фоне приема дезагрегантных препаратов (клопидогрел (Плавикс)).

Локализация повреждения: бедренная артерия в 75 случаях (86,2%), подмышечная артерия — 9 (10,3%), плече-

вая артерия — 2 (2,3%), в одном случае лучевая артерия. Из подтвержденной сопутствующей патологии артериальная гипертензия отмечена у 79 пациентов (90,8%); ожирение II–III степени у 21 (24,1%); сахарный диабет 2 типа средней тяжести у 25 (28,7%); атеросклеротический постинфарктный кардиосклероз у 44 пациентов (50,6%). Атеросклероз артерий нижних конечностей (гемодинамически значимые стенозы/окклюзия поверхностной бедренной артерии) выявлен у 38 больных (43,7%). Прием антикоагулянтных (варфарин, Ксарелто) и дезагрегантных препаратов (клопидогрел (Плавикс, Зилт)) до эндоваскулярных вмешательств отмечен у 61 (70,1%) пациента из 87.

Диагноз ложной аневризмы был установлен 26 (29,9%) больным, пульсирующей гематомы — 61 (70,1%).

При опросе пациентов при поступлении и первичном осмотре обращали внимание на наличие болезненности и припухлости в области выполненной пункции, пульсирующего образования и изменения кожных покровов над ним, систолического шума в области образования. При анализе анамнеза каждого пациента уделяли внимание таким моментам, как давность и объем эндоваскулярного вмешательства; сроки пребывания в стационаре. Ультразвуковое исследование было первым и основным этапом инструментального обследования пациентов. Исследование проведено на ультра-



звуковой системе Philips iU 22 мультисекторными линейными датчиками L9 — 3 МГц, L15 — 7 МГц.

При выполнении ультразвукового исследования оценивали размеры и количество полостей; длину и диаметр шейки ложной аневризмы (соединение с сосудом), размер дефекта стенки сосуда, наличие атеросклеротических бляшек в просвете пунктированной артерии (рис. 1).

При установлении диагноза «ложная аневризма» с целью уточнения локализации поврежденной артерии, подозрения на артериовенозную форму аневризмы, а также решения вопроса о выборе хирургического метода лечения выполняли ангиографию и/или КТ-ангиографию (рис. 2).

Под пульсирующей гематомой понимали пульсирующее опухолевидное образование (до 3,0 см в диаметре) в области пункции с экхимозом и болью в области пункции в сроки от 2–5 суток после вмешательства или ограниченное/диффузное выпячива-



ние сосудистой стенки либо полость, образовавшаяся около стенки сосуда, сообщающаяся с ее просветом в сроки от 2 до 5 суток после манипуляции. Постпункционной ложной аневризмой считали патологическую полость в окружающих тканях, образовавшуюся путем организации околососудистой гематомы вследствие дефекта артериальной стенки и сообщающейся с просветом артерии, в сроки после 17 дней с момента манипуляции.

Результаты исследования

Всем пациентам с пульсирующей гематомой лечение начинали с локальной компрессии давящей повязкой. Дополнительная компрессия системой бедренного сжатия «CompressAR StrongArm tm System» выполнена 14 (22,9%) пациентам из этой группы. Положительным результатом считали тромбоз полости пульсирующей гематомы и отсутствие сообщающегося кровотока с дефектом стенки артерии по данным ультразвукового исследования. Положительный результат получен у 56 (91,8%) больных с пульсирующей гематомой. В первые двое суток проводили попытки локальной компрессии у пациентов с ложными аневризмами. Однако они оказались не эффективны, сопровождались болевым синдромом, пациенты были оперированы (рис. 4).

Открытое хирургическое лечение выполнено 31 (35,6%) больному, из них 26 пациентов с ложной аневризмой (рис. 5–6) и 5 с пульсирующей гематомой. Сроки выполнения реконструктивной сосудистой операции варьировались от 1 часа до 7 суток. Структура оперативных вмешательств: сосудистый шов артериального дефекта — 28 (90,3%); реконструкция артерии — 3 (9,7%). У всех пациентов удалось добиться восстановления целостности сосуда.

На исход лечения влияли: прием дезагрегантных и антикоагулянтных препаратов и их дозировка до и после эндоваскулярных вмешательств; конституциональные особенности больного, артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение артерии. Положительный исход компрессионного лечения зависел также от величины дефекта артерии, который оценивали по данным ультразвукового метода. При размере дефекта 1–2 мм положительный результат у 46 (92%), при размере 2,1–3 мм — у 4 больных (8%).



Эффективность оперативного лечения составила 100%. В послеоперационном периоде был один летальный исход вследствие декомпенсации основного заболевания на фоне до- и интраоперационной кровопотери; у одного пациента развилась ишемическая гангрена нижней конечности (декомпенсированное кровообращение при поступлении (сахарный диабет)); у трех пациентов отмечалась кожная гиперестезия с последующим регрессом симптоматики через один месяц. Несостоятельности кожных швов, нагноений, лимфорреи, кровотечения из послеоперационной раны не было.

Обсуждение

В настоящее время общероссийские и региональные программы оказания специализированной медицинской помощи ориентированы на повсеместное внедрение эндоваскулярных технологий в диагностический и лечебный процесс сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 5–7]. Также появляются новые лекарственные средства в антитромботической терапии, разнообразные по механизмам действия и влияющие на все звенья гемостаза [6, 7]. В условиях данной тенденции повышается риск геморрагических осложнений в месте пункции сосуда [1–7]. Несмотря на существование руководства по методике выполнения эндоваскулярных вмешательств, методы профилактики осложнений, национальные рекомендации, различные ушивающие устройства пациентов с пульсирующими гематомами и ложными аневризмами после эндоваскулярных вмешательств меньше не становится [1, 3–7]. В большинстве научных публикаций не было найдено единого алгоритма по лечению данной патологии при различной локализации на периферических артериях. Также существуют разночтения в сро-



Рис. 5. Ложная аневризма левой подмышечной артерии до вскрытия

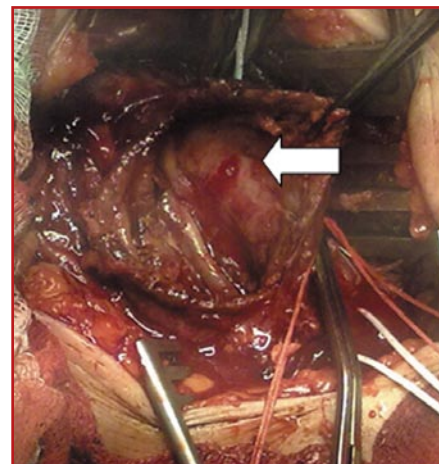


Рис. 6. Вскрытая полость аневризмы, дефект стенки левой подмышечной артерии (см. стрелку)

ках формирования ложной аневризмы из пульсирующей гематомы, отсутствие четкого определения термина «ложная аневризма» и «пульсирующая гематома», что зачастую приводит к различному трактованию диагноза и затруднению в правильном выборе тактики и лечения [1]. В данной работе мы попытались проанализировать методы лечения пациентов с данной патологией, определить и систематизировать наибо-

лее подходящую тактику ведения таких больных, выявить оптимальный метод лечения в имеющихся условиях НИИ СП им. Н.В.Склифосовского. На наш взгляд, открытые реконструктивные операции являются оптимальным выбором в лечении ложных аневризм периферических артерий после эндоваскулярных вмешательств, особенно осложненных форм, так как позволяют резецировать саму аневризму с последующим удалением аневризматического мешка и, как следствие, устранить причину сдавления окружающих тканей, в отличие от малоинвазивных методик. Немаловажным является соблюдение мер профилактики после пункционной ангиографии и трансартериальных лечебно-диагностических процедур (давящая повязка, покой конечности, постельный режим и др.), пациентоориентированная беседа с больным до и после манипуляций, которая позволяет значительно уменьшить число постпункционных гематом и последующих ложных аневризм.

Выводы

1. Основным и первым методом лечения пульсирующих гематом является

ся локальная компрессия в течение суток с последующим ультразвуковым контролем.

2. На эффективность локальной компрессии влияет прием пациентом антикоагулянтных и дезагрегантных препаратов, конституциональные особенности больного, артериальная гипертензия, локализация и диаметр постпункционного дефекта артерии, комплаентность больного.
3. Компрессионное лечение эффективно у больных с пульсирующей гематомой при размере дефекта стенки артерии до 2 мм; при размере дефекта артерии более 2 мм результативно хирургическое лечение.
4. Открытое хирургическое лечение эффективно в 100% случаев и является основным методом в лечении ложных аневризм периферических артерий. ■

Литература

1. Гавриленко А. В., Синявин Г. В. Лечение ложных ятрогенных артериальных анев-

ризм // Ангиология и сосудистая хирургия. 2005; 135–138.

2. Бочаров С. М. Ангиографическая диагностика и эндоваскулярное лечение при травме артерий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
3. Seidel A. C., Miranda F. Jr., Fregadolli L. V. Atrogenic pseudoaneurysm of axillary artery // Arg. Bras. Cardiol. 2006; 86 (4): 303–305.
4. Houliand K., Jepsen J M., Saicu C. et al. Current management of inguinal false aneurysms // J. Cardiovascular. Surg. 2017; 58 (2): 278–283.
5. Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Панфилов С. Д. и др. Проблема лечения постпункционных ложных аневризм: компрессионный, хирургический, пункционный подходы // Сибирский мед. журнал. 2012; 27 (1): 39–44.
6. Фокин А. А., Киреев К. А., Москвичева М. Г., Киреева Т. С. Профилактика постпункционных ятрогенных ложных аневризм бедренных артерий после коронарных вмешательств при инфаркте миокарда // Ангиология и сосудистая хирургия. 2016; 22 (2): 139–144.
7. Михайлов И. П., Исаев Г. А., Коков Л. С. и др. Использование системного тромболиза для лечения острой ишемии конечностей // Неотложная медицинская помощь. 2015; 2: 32–34.



ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать четвертой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с **8 по 10 октября 2018 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Недель с **5 по 7 октября 2018 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для
переписки и справок:

127282, Москва,
а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон
для справок:

+7 926 213-25-52

Электронная
почта:

fin.fin@ru.net,
rga-org@yandex.ru.

www.gastro.ru
www.liver.ru

Исследование эффективности парентерального препарата хондроитина сульфата в терапии рецидивов хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных пациентов

А. С. Сычёва¹

С. В. Царегородцев, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Наумов, доктор медицинских наук, профессор

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье рассмотрены особенности и трудности терапии остеоартрита у коморбидных пациентов, современные подходы к терапии рецидивов хронической боли у данной группы больных, представлены результаты исследования эффективности и безопасности парентерального введения хондроитина сульфата у коморбидных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией в амбулаторно-поликлинических условиях.

Ключевые слова: боль, остеоартрит, хондроитина сульфат, коморбидность.

Study of efficiency of chondroitin-sulfate parenteral preparation in the therapy of recurrent chronic pain under osteoarthritis of knee-joints in comorbid patients

A. S. Sycheva, S. V. Tsaregorodtsev, A. V. Naumov, A. L. Vertkin

Abstract. The article covers features and difficulties of osteoarthritis therapy in comorbid patients, modern approaches to the therapy of recurrent chronic pain in this group of patients. The results of efficiency and safety study of parenteral administration of chondroitin-sulfate in comorbid patients with severe concomitant pathology under outpatient conditions were presented.

Keywords: pain, osteoarthritis, chondroitin-sulfate, comorbidity.

В соответствии с рекомендациями Международного общества ревматологов (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) остеоартрит (ОА) [1] — расстройство с вовлечением подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией внеклеточного матрикса, инициированных микро- и макротравматизацией, что активирует неадекватный репаративный ответ, включая провоспалительные механизмы врожденного иммунитета. Первоначально болезнь манифестирует как молекулярное расстройство (абнормальный метаболизм суставных тканей) с последующими анатомическими и/или физиологическими

повреждениями (деградация хряща, ремоделирование костной ткани, формирование остеофитов, воспаление сустава и утрата нормальной функции сустава), которые в конечном итоге могут завершиться формированием заболевания.

По данным Федеральной службы государственной статистики (2016) болезни костно-мышечной системы, где большую долю составляют больные с ОА, являются третьей по частоте причиной инвалидизации населения РФ, вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями и онкологической патологией (табл. 1) [2].

ОА является самым распространенным хроническим заболеванием суставов, которое встречается примерно у 11–13% населения всего мира, в том числе 81 млн больных ОА зарегистрированы в Германии, Италии, Франции,

Великобритании, Испании и 383 млн — в России, Бразилии, Индии и Китае.

Значительное увеличение частоты ОА обусловлено прежде всего быстрым старением популяций и пандемией ожирения. Прогнозируют, что к 2020 г. встречаемость ОА в популяциях может достичь 57%, причем существенно увеличиваются и затраты на лечение [3].

По данным официальной статистики Минздрава России, число первично зарегистрированных больных с этой патологией ежегодно увеличивается: если в 2011 г. этот показатель составлял 650,5 на 100 тыс. населения, то в 2012 г. он достиг 665,1 [4].

Особенности и трудности терапии пациентов с ОА в первую очередь обусловлены возрастом, наличием коморбидной патологии и связанной с этим полипрагмазией. Эти же факторы

¹ Контактная информация:
docsycheva@gmail.com

Таблица 1

Десять финальных рекомендаций Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) (2003), основанных как на доказательствах, так и на экспертном мнении

1	Оптимальное лечение ОА коленного сустава требует сочетания немедикаментозных и медикаментозных методов
2	Лечение ОА коленного сустава следует подбирать с учетом: а) факторов риска заболевания коленного сустава (ожирение, неблагоприятные механические факторы, повышенные физические нагрузки); б) общих факторов риска (возраст, сопутствующие состояния, полипрагмазия); с) интенсивности боли и степени инвалидизации; д) признаков воспаления — например выпот в полость сустава; е) локализации и степени структурной патологии
3	Немедикаментозные подходы к лечению ОА коленного сустава должны включать: образование пациентов, физические нагрузки, специальные приспособления (трости, стельки для обуви, фиксирующие повязки на колено), а также снижение массы тела
4	Парацетамол является оральным анальгетиком первого выбора, и при достижении успеха в лечении данному анальгетику следует отдавать преимущества при необходимости долгосрочной терапии
5	Препараты для местного применения (НПВП, капсаицин) обладают клинической эффективностью и являются безопасными
6	Лечение НПВП показано пациентам, не реагирующим на парацетамол. Больным с повышенным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта следует назначать комбинацию неселективного НПВП и эффективного гастропротекторного препарата либо селективные ингибиторы ЦОГ-2
7	Опиоидные анальгетики как в сочетании с парацетамолом, так и без него являются полезной альтернативой у пациентов, которым НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) противопоказаны, неэффективны и/или плохо переносятся
8	Препараты группы SYSADOA (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, неомыляемые фракции авокадо/сои, диацереин и гиалуроновая кислота) оказывают симптоматический эффект и способны модифицировать структуру сустава
9	Внутрисуставные инъекции длительно действующего кортикостероида показаны при обострении боли в коленном суставе, особенно если она сопровождается выпотом в полость сустава
10	Целесообразность протезирования сустава следует рассматривать у пациентов с рентгенологическими признаками ОА коленного сустава, рефрактерной к лечению болью и выраженной инвалидизацией

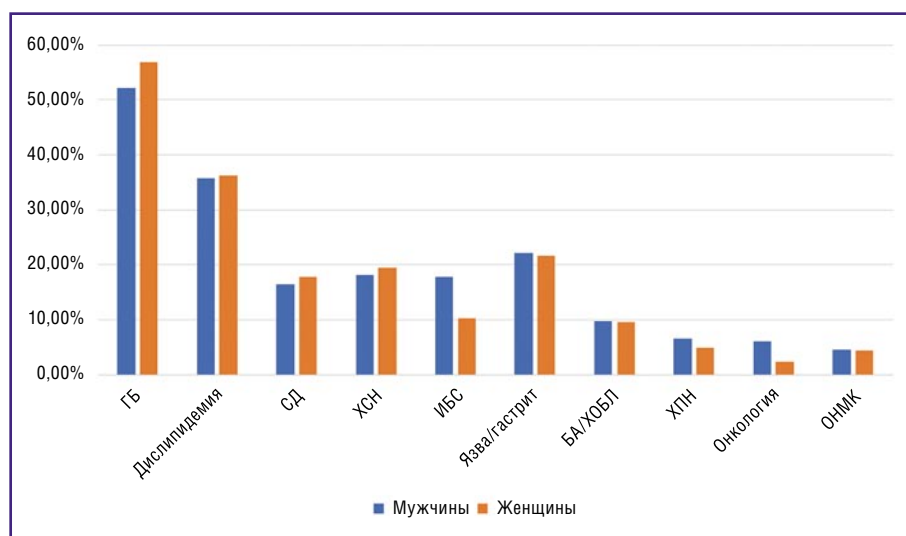


Рис. 1. Коморбидность при остеоартрозе (n = 1021)

способствуют прогрессированию ОА и определяют негативный прогноз заболевания.

Наиболее часто ОА сочетается с гипертонической болезнью, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Распространенность вышеперечисленных коморбидных состояний (рис. 1) приблизительно в 2–3 раза выше при ОА, чем в общей популяции [6, 8]. Примерно у половины пациентов встречается сочетание ОА с хронической венозной недостаточностью периферических вен нижних конечностей [7].

Основные цели лечения ОА:

- замедление прогрессирования заболевания и уменьшение боли;
- улучшение функционального состояния суставов;
- отсутствие побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний;
- улучшение качества жизни, которые достигаются немедикаментозными, медикаментозными и хирургическими методами.

Рекомендации OARSI 2014 года для нехирургического лечения ОА [9] представлены на рис. 2.

Симптом-модифицирующие препараты медленного действия, мно-

гие из которых обладают структурно-модифицирующим действием, в настоящее время уже завоевали устойчивые позиции в арсенале комплексных схем лечения ОА в мире. Доказано, что под воздействием альтераций биохимических параметров фенотипически измененные фибробласты гиалинового хряща продуцируют провоспалительные цитокины, среди которых ИЛ-1 играет ключевую роль. Наряду с ИЛ-6 и ФНО- α этот цитокин ответственен за активацию металлопротеиназ — протеолитических ферментов, разрушающих суставной хрящ. Симптом-модифицирующие препараты медленного действия обладают хондропротективными свойствами, увеличивают анаболическую активность хондроцитов и одновременно супрессируют дегенеративные эффекты цитокинов на хрящ [10], что способствует замедлению темпов прогрессирования ОА путем коррекции нарушенного метаболизма в гиалиновом хряще, нормализации или стабилизации в нем структурных изменений, профилактике изменений в неповрежденном суставе.

Традиционно назначаемые НПВП, относящиеся к ингибиторам ЦОГ-1 и ЦОГ-2, имеют существенные ограничения как по дозам, так и длительности применения в связи с рядом нежелательных лекарственных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени и почек, которые нередко представляют угрозу для жизни пациента, в особенности полиморбидного,

вынужденная полипрагмазия которого еще более повышает риски сердечно-сосудистых осложнений и делает практически невозможной прогнозирование лекарственных взаимодействий терапии хронических сердечно-сосудистых заболеваний и НПВП. Результаты многих когортных исследований показали, что НПВП, ингибиторы ЦОГ, увеличивают риски тромбоэмболических осложнений в общей популяции [11, 12]. Эти риски увеличиваются по экспоненте у больных с высокими сердечно-сосудистыми рисками. Поэтому одной из основных задач врача, осуществляющего лечение пациента с ОА, является стремление как можно скорее снизить дозу, отменить НПВП или лучше вообще отказаться от препаратов этой группы, в особенности в отношении больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такой подход отразился и в рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO), выпущенных в августе 2014 г., в которых наряду с немедикаментозным ведением пациентов с ОА первая линия фармакотерапии представлена препаратами SYSADOA, к которым относятся препараты хондроитина сульфата. По данным метаанализа Н. Schneider и соавт., где оценивалось симптом-модифицирующее действие хондроитина сульфата при ОА коленного сустава ($n = 588$), отмечен значимый эффект препарата хондроитина сульфата в отношении уменьшения боли при физической активности до 6 мм ($p = 0,005$) по ВАШ vs с плацебо после 3–6 мес лечения, а также уменьшения индекса Лекена — 0,73 ($p = 0,01$) [13]. М.С. Hochberg и соавт. провели метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых 2-летних исследований, в ходе которых определялись изменения суставной щели у пациентов ($n = 1179$) с применением хондроитина сульфата. Метаанализ показал достоверное замедление уменьшения минимальной ширины суставной щели на 0,13 мм ($p = 0,0002$) у пациентов, принимавших хондроитина сульфат [14]. В том же исследовании было отмечено, что хондроитина сульфат достоверно более выражено снижает потерю объема хрящевой ткани, чем плацебо, уже через 6 месяцев лечения ($p = 0,030$), в латеральном отделе ($p = 0,015$), верхней поверхности большеберцовой кости ($p = 0,002$). Эффект сохраняет статистическую значимость и через 12 месяцев. По данным



Рис. 2. Рекомендации OARSIS 2014 года для нехирургического лечения ОА [9]

Таблица 2

Характеристика пациентов, участвующих в исследовании			
Среднее	Все (N = 30)	Мужчины (N = 7)	Женщины (N = 23)
Возраст, лет	57,76 ± 8,9	56,85 ± 10,17	58,04 ± 8,83
Рост, см	167,13 ± 8,69	176 ± 5,09	164,43 ± 7,74
Вес, кг	76,16 ± 9,90	71 ± 4,65	77 ± 11,32
ИМТ	29,37 ± 4,42	22,67 ± 2,60	31,04 ± 2,85
СРБ в начале исследования, мг/л	8,62 ± 8,21	4,19 ± 2,20	9,97 ± 8,98
СРБ через 2 месяца, мг/л	7,49 ± 6,44	3,86 ± 1,65	8,60 ± 6,95
Примечание. Результаты выведены ± стандартное отклонение. ИМТ – индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок.			

4-летнего рандомизированного исследования приема хондроитина сульфата J.-P. Raynaud и соавт. ($n = 57$) отмечается тенденция к снижению частоты полной замены коленного сустава в группе хондроитина сульфата [15]. В. Mazieres и соавт. в своем исследовании ($n = 132$) пришли к выводам, что прием хондроитина сульфата уменьшает воспаление и боль на 33%, за счет этого уменьшается потребность в НПВП на 55% уже через 5 месяцев ($p < 0,001$) [16].

Помимо вышеизложенного, реальная возможность применять в большинстве случаев короткие курсы НПВП находится в противоречии с самой природой хронической патологии, к которой относится ОА, требующий длительного, практически пожизненного лечения. Симптом-модифицирующие с доказанным в ряде рандомизированных клинических иссле-

дований структурно-модифицирующим действием хондропротекторы, применяемые для лечения ОА, характеризуются благоприятным профилем безопасности, оказывают комплексное воздействие на сустав и поэтому предназначены для длительного лечения повторными курсами с перерывами до 3–5 месяцев. Биологические эффекты хондроитина сульфата, к которым относится препарат Инъектран, чрезвычайно многообразны, и он является необходимым компонентом для нормального функционирования гиалинового хряща. Получены убедительные данные, что при приеме внутрь препараты хондроитина сульфата обладают противовоспалительным действием, которое реализуется торможением активности лизосомальных ферментов, супероксидных радикалов и экспрессии провоспалительных цито-

Индекс WOMAC (баллов) и ВАШ (см), С-реактивный белок (мг/л) в 1-й день и через 2 месяца			Таблица 3
	Исходно, среднее значение	Через 2 месяца после исследования	
WOMAC-A. Выраженность боли в коленном суставе, баллов в сумме по 5 вопросам	239,33 ± 134,59	184,83 ± 124,13	
WOMAC-B. Ограничение подвижности в суставе, баллов в сумме по 2 вопросам	106,66 ± 57,61	90,00 ± 52,91	
WOMAC-B. Затруднения в выполнении повседневной деятельности, баллов в сумме по 17 вопросам	869,00 ± 471,19	715,76 ± 444,45	
WOMAC. Сумма (A + B + B) баллов	1215	990	
ВАШ (мм)	62 ± 22	52 ± 26	
СРБ (мг/л)	8,62 ± 8,21	7,49 ± 6,44	
Примечание. СРБ — С-реактивный белок.			

кинов. Кроме того, они стимулируют хондроциты и синтез протеогликанов с нормальной полимерной структурой, а его антикатаболическое действие идет за счет ингибции металлопротеиназ — стромелизина, коллагеназы, фосфатазы А2. Имеет также значение активация синтеза гиалуроновой кислоты, подавление преждевременной гибели (апоптоза) хондроцитов, нормализация структуры субхондральной кости. Доказан эффект препаратов хондроитина сульфата в интенсификации репарации гиалинового хряща.

Материалы и методы исследования

На базе многопрофильного стационара ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого с октября 2017 по февраль 2018 г. был проведен проспективный анализ эффективности внутримышечного введения препарата Инъектран у коморбидных пациентов в возрасте 40–70 лет с ОА коленных суставов с выраженностью боли более 50 мм по ВАШ.

В исследование были включены 30 пациентов (7 мужчин и 23 женщины (табл. 2)) в возрасте от 40 до 70 лет. Препарат использовался в форме раствора для внутримышечных инъекций по следующей схеме: первые три инъекции по 1 мл с содержанием хондроитина сульфата 100 мг, далее по 2 мл с содержанием хондроитина сульфата 200 мг, препарат применялся внутримышечно через день, 30 инъекций на курс лечения.

Критерии включения:

1. ОА коленного(ых) сустава(ов) 2–3 рентгенологической стадии по Kellgren-Lowrence с коморбидностью.
2. Боль при ходьбе 50 мм по ВАШ.
3. Пациент прекратил прием хондропротекторов более чем за 3 мес от момента включения в данное исследование.

4. Пациенту не вводили внутрисуставно любые препараты в течение 6 недель до начала данного исследования.

Критерии не включения: онкологические заболевания любой локализации, сахарный диабет 1 типа, хроническая болезнь почек с выраженной почечной недостаточностью (креатинин ≥ 180 ммоль/л; СКФ < 30 мл/мин), заболевания печени с печеночной недостаточностью: гепатит, гемохроматоз, болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени, болезни крови, злоупотребление алкоголем: в среднем ≥ 20 г чистого этанола в день, психические заболевания, планируемая беременность, асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой кости, операции на коленном суставе в анамнезе, другие ревматические заболевания.

Исследование включило в себя два визита (в первый день и через два месяца после лечения), в ходе которых были оценены следующие показатели:

- 1) показатели функционального состояния печени и почек: АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины;
- 2) WOMAC;
- 3) интенсивность боли по ВАШ;
- 4) показатели интенсивности воспаления (СРБ);
- 5) нежелательные явления, серьезные нежелательные явления.

Средний возраст пациентов составил 57,7 года, средний индекс массы тела 29,37. Для оценки эффективности курса восстановительного лечения больных с ОА нами был использована балльная оценка функционального состояния суставов по индексу WOMAC в абсолютных величинах, так как известно, что индекс является общепринятой анкетой, предназначенной для оценки симптомов ОА (функциональности) самим пациентом.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что хорошая переносимость препарата Инъектран. Нежелательных явлений отмечено не было, показатели функционального состояния печени и почек — в пределах нормы. Критериями эффективности препарата в лечении ОА коленных суставов служили показатели интенсивности воспаления (СРБ), шкалы WOMAC и интенсивности боли по ВАШ.

Динамическое наблюдение проводилось в течение 2 месяцев. Применение препарата Инъектран способствовало существенному улучшению — снижению СРБ, показателей WOMAC и ВАШ.

Индекс WOMAC исследовался в трех категориях: боль, ограничение подвижности и затруднения в выполнении повседневной деятельности. Болевой синдром по индексу WOMAC составлял в начале лечения в среднем 239,33 балла в сумме по 5 вопросам, ограничение подвижности больные оценили в среднем на 106,66 балла в сумме по 2 вопросам, а затруднения в повседневной деятельности в 869,00 в сумме по 17 вопросам. Средний суммарный WOMAC в начале исследования — 1215 баллов.

Суммарно степень выраженности болевого синдрома у всех наблюдавшихся пациентов по шкале ВАШ в начале исследования оценивалась в среднем в 62 мм, а уже через 2 месяца после начала исследования — в 52 мм (уменьшение относительно начального визита — 16,1%).

Динамика показателей индекса WOMAC: через 2 месяца после начала исследования: болевой синдром — в среднем 239,33 балла (положительная динамика — 22,8%), ограничение подвижности — в среднем на 90 баллов в сумме по 2 вопросам (положительная динамика — 15,7%), затруднения в повседневной деятельности в 715,76 в сумме по 17 вопросам (положительная динамика — 17,7%). Итого: средний суммарный WOMAC через 2 месяца — 990,6 балла (положительная динамика — 18,5%).

Динамика СРБ как маркера интенсивности воспаления: 8,62 мг/л в начале лечения, 7,49 мг/л — через 2 месяца (положительная динамика — 13,1%).

На фоне проводимого лечения Инъектраном отмечалась положительная динамика клинического течения ОА. У больных достоверно уменьшился болевой синдром как по ВАШ, так и по индексу WOMAC, значительно увеличилась подвижность активных движе-

ИНЪЕКТРАН

хондроитина сульфат



ИСКУССТВО РЕСТАВРАЦИИ!

- ИНЪЕКТРАН — замедляет прогрессирование остеоартроза и остеохондроза. Способствует восстановлению суставной сумки и хрящевых поверхностей суставов¹.
- Действующее вещество препарата ИНЪЕКТРАН — уменьшает болезненность и улучшает подвижность пораженных суставов².

- Действующее вещество препарата ИНЪЕКТРАН (хондроитина сульфат) снижает потребность в НПВС³.
- ИНЪЕКТРАН (хондроитина сульфат) защищает гиалуроновую кислоту (например Ферматрон) от ферментативного расщепления⁴.
- Европейская Лига Против Ревматизма (EULAR) присвоила хондроитина сульфату уровень токсичности 6 по шкале 0-100, подтверждая, что он является одним из наиболее безопасных препаратов для лечения остеоартрита⁵.
- Безопасность препарата поддерживается отсутствием лекарственных взаимодействий (хондроитина сульфат не метаболизируется цитохромом P450)⁶.

РЕКЛАМА

1. Инструкция по применению лекарственного препарата

2. Schneider H, Maheu E, Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with CS. Open Rheumatology J. 2012; 6: 183–9.

3. Л.И.Алексеева с соавт. РМЖ, 2005;13;24:1637-1640.

4. Eugenio-Sarmiento RM., Vanapat DHD., Salido EJ. "The efficacy of chondroitin-sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis" Osteoarthritis. Cartilage, 1999; 7 (suppl.A): abstr. 139.

5. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical

Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIT) / Ann 6. Rheum Dis. 2003; 62: 1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742

6. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y., et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? Curr Med Res Opin. 2013; 29 (3): 25

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ ВРАЧА.

ний в суставах, уменьшились затруднения в выполнении повседневных функций (табл. 3).

Заключение

В результате исследования достоверно выявлена клиническая эффективность симптом-модифицирующего препарата Инъектран у пациентов с ОА, о чем свидетельствовали уменьшение скованности, улучшение функции пораженных суставов, суммарного индекса WOMAC (положительная динамика — 18,5%), ВАШ (уменьшение относительно начального визита — 16,1%), снижение уровня СРБ (положительная динамика — 13,1%), а также отсутствие отрицательного влияния на функцию печени и почек. При изучении эффективности терапии подтверждены высокий показатель безопасности применения препарата и отсутствие побочных явлений.

Инъектран в дозе 200 мг в сутки через день в течение 2 мес достоверно уменьшает болевой синдром. На фоне 2-месячного приема препарата Инъектран у коморбидных пациентов с хронической болью при ОА коленных суставов улучшается двигательная активность и качество жизни в целом, что позволяет рекомен-

довать Инъектран как достоверно эффективный и безопасный препарат в повседневной клинической практике для лечения в дневном стационаре и амбулаторно-поликлинических условиях. ■

Литература

1. Osteoarthritis Cartilage. 2015, Apr 9. Pii: S1063–4584 (15)00899–7. DOI: 10.1016/j.joca.2015.03.036.
2. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики Росстат. URL: <http://www.gks.ru/>.
3. Мартынов А. И., Наумов А. В., Вёрткин А. Л., Алексеева Л. И., Дыдыкина П. С. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине // Лечащий Врач. 2015. № 4.
4. Балабанова Р. М. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению // Современная ревматология. 2014. № 2. С. 103–106.
5. Hochberg M. C. Mortality in osteoarthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2008, 26 (5 Suppl 51). P. 120–124.
6. Галушко Е. А., Большакова Т. В., Виноградова И. Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. 2009. № 1. С. 11–17.
7. Салихов И. Г., Лапшина С. А., Мясоутова Л. И. и др. Остеоартроз и заболевания периферических вен нижних конечностей: особенности сочетанной патологии // Тер. архив. 2010. Т. 82. № 5. С. 58–60.
8. Rosemann Th., Laux G., Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients // J Orthop Surg. 2007; 2: 12.
9. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage. 2014, 22, 363–388.
10. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis // Curr Med Chem. 2005; 4 (3): 221–234.
11. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века // РМЖ. 2003; 11 (7), 375–378.
12. Fitzgerald G. A., Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // New Engl J Med. 2001; 345: 433–442.
13. Schneider H. // The Open Rheumatology Journal. 2012, 6, 183–189.
14. Hochberg M. C. // Osteoarthritis and Cartilage. 2010, 18, S28–S31.
15. Raynaud J.-P. et al. // Cartilage. 2013. 4 (3), 219–226.
16. Mazieres B. // Rev. Rhum. Osteoartic. 1992, 59 (7–8), 466–472.

«ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» – МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Номера за 2016 год
доступны для скачивания
бесплатно



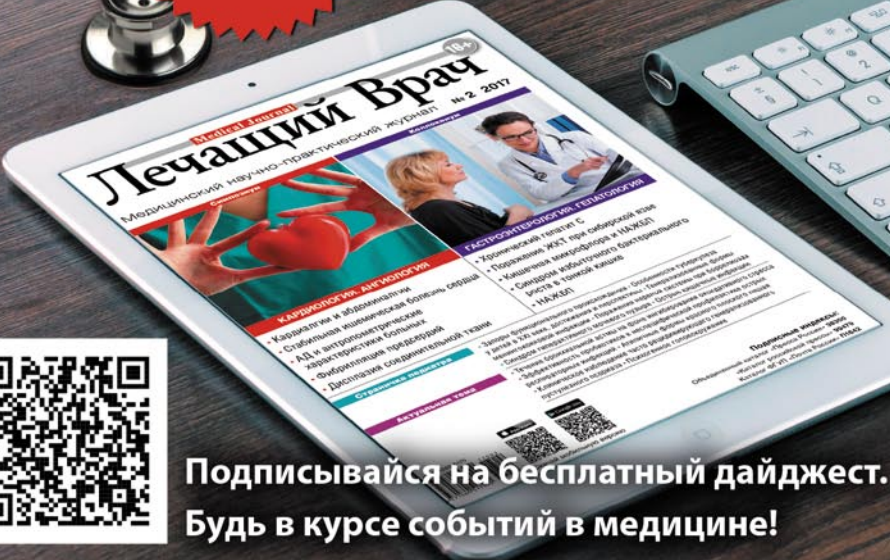
Подписывайся на бесплатный дайджест.
Будь в курсе событий в медицине!



App Store



Google play



Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы ДАРТС)

А. В. Наумов*, ¹, доктор медицинских наук, профессор
О. Н. Ткачева*, доктор медицинских наук, профессор
Ю. В. Котовская*, доктор медицинских наук, профессор
Н. О. Ховасова**, кандидат медицинских наук

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

** ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье представлены результаты наблюдательной комплексной программы, включающей немедикаментозные и медикаментозные методы лечения рецидива хронической боли при остеоартрите у коморбидных пациентов. Наиболее важными компонентами данной программы является применение гликозаминогликан-пептидного комплекса и физических упражнений. Особый акцент поставлен на пациентов с коморбидными заболеваниями как наиболее распространенной группе больных, склонных к полипрагмазии и имеющих противопоказания к приему НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидные заболевания, хроническая боль, хондроитин, гликозаминогликан-пептидный комплекс, физические упражнения, НПВП.

Efficiency and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in the therapy of chronic pain exacerbations in osteoarthritis of knee-joints in comorbid patients (results of DARTS observation program)

A. V. Naumov, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya, N. O. Hovasova

Abstract. The article presents the results of complex observational program which includes drug and non-drug methods of treatment of recurrent chronic pain in osteoarthritis in comorbid patients. The most important components of this program are application of glycosaminoglycan-peptide complex and physical exercises. Special attention is paid to patients with comorbid diseases as the most widespread group of patients disposed to polypharmacy and having contraindications for NSAID administration.

Keywords: osteoarthritis, comorbid diseases, chronic pain, chondroitin, glycosaminoglycan-peptide complex, physical exercises, NSAID.

Остеоартрит (ОА) — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроразрушениях. Данная

нозология характеризуется такими анатомическими и физиологическими нарушениями, как деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление и потеря нормальной функции сустава. В современной клинической практике остеоартрит является одним из самых частых компонентов коморбидности. Клинико-эпидемиологические работы послед-

них лет четко обозначили медико-социальное значение проблемы ОА:

1. Хроническая боль в суставах, посредством симпатoadренальных реакций, приводит к увеличению тяжести коморбидных заболеваний пациента (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, старческая астения).

¹ Контактная информация:
nanton78@gmail.com

2. Снижение функциональных возможностей сустава со временем служит причиной иммобилизации больных, что требует ежедневной помощи родственников, социальной службы, амбулаторного звена в выполнении рутинных задач.
3. Снижение ежедневной физической активности (из-за боли и нарушений функций) увеличивает декомпенсацию сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не позволяет проводить реабилитационные мероприятия в полном объеме и увеличивает застойные явления.
4. В популяции ОА является главной и самой частой причиной низкого качества жизни в пожилом и старческом возрасте.

Наличие хронической боли является ключевым фактором, увеличивающим число сердечно-сосудистых катастроф. Данные исследования, опубликованные в Европейском журнале сердца [1], свидетельствуют о возрастании числа больших кардиоваскулярных осложнений при наличии ОА:

- риск инфаркта миокарда — 3,09 (2,69–3,54);
- риск инсульта — 2,47 (2,22–2,75);
- риск ХСН — 2,40 (2,06–2,79);
- риск кардиоваскулярной летальности — 1,71 (1,49–1,98).

Именно факт увеличения риска серьезных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и летальности при наличии у пациента клинически манифестированного ОА заставляет взглянуть на данную проблему с точки зрения не столько болезни, изменяющей качество жизни, сколько проблемы, вносящий существенный вклад в увеличение смертности популяции.

Воспаление является ключевым патогенетическим событием как в инициации, так и в прогрессировании коморбидности в целом и ОА в частности. Доказательством тому могут служить данные Роттердамского когортного исследования, демонстрирующие увеличение риска прогрессии ОА (1,3 (1,02–1,6), 0,03) при высоком уровне С-реактивного белка (как маркере интенсивности системного воспаления) и рецидива хронической боли при ОА (1,8 (1,3–2,4), 0,0003) [2].

Медиаторы, запускающие и поддерживающие воспаление в суставе, активно вырабатываются в следующих случаях, требующих обязательной медикаментозной коррекции:

- 1) избыточная масса тела (клетки жировой ткани продуцируют много провоспалительных и деструктивных медиаторов);
- 2) нефизиологическая нагрузка на сустав (высокий индекс массы тела, нарушение осей конечностей (деформация ног, халюс вальгус и т. п.), подъем тяжестей, падения, что требует протекции и разгрузки сустава ортезами);
- 3) гиперхолестеринемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, гиперурикемия, гипоксия — состояния, включающие синтез всех возможных медиаторов воспаления и приводящие к деструкции хряща и кости. Вследствие этого лечение боли при ОА возможно лишь в случае целевых значений указанных параметров.

Несомненно, что с повсеместным внедрением возможности эндопротезирования суставов проблема ОА получила революционное решение в случаях неэффективности консервативного лечения. Однако возрастающая потребность в эндопротезировании, явно несоответствующая реальным возможностям системы отечественного здравоохранения, вносит определенный скептицизм в решение проблемы терапии ОА в будущем.

Поэтому в настоящий момент особое внимание клиницистов привлекают рекомендации по консервативному лечению ОА.

С этой точки зрения представляется концептуально правильным предложенный в Клинических рекомендациях РНМОТ [3] порядок врачебных интервенций при ведении больных с ОА и коморбидностью:

1. В случае отсутствия опыта лечения ОА следует провести консилиум с опытным врачом.
2. Провести общий медицинский осмотр и формирование развернутой диагностической концепции.
3. Поскольку полноценного обезболивания больного и ремиссии ОА невозможно достичь при гиперхолестеринемии, гипергликемии, гиперурикемии, высоком артериальном давлении (АД) и декомпенсированной ХСН, требуется полноценный, рекомендованный медикаментозный контроль данных состояний.
4. Определить нейропатический компонент боли (паттерны в описании болевых ощущений больным: холод, электричество, огонь, парестезии,

колющие боли, иррадиирующие боли).

5. Назначить интервенции, направленные на снижение веса. Артрит при ожирении требует всех возможных методов лечения, включая хирургический, поскольку цитокины адипоцитов поддерживают воспаление в суставе.
6. Определить стратегию лечения осложнений сахарного диабета.
7. Обсудить со специалистом допустимый уровень интенсивности лечебной физкультуры.
8. Лечебная физкультура, содержащая упражнения на растяжение мышц, тренировку баланса и функциональных возможностей суставов, является обязательным компонентом терапии любой обезболивающей стратегией.
9. У больных моложе 65 лет всегда нужно обдумать необходимость заместительной гормональной терапии, поскольку дефицит половых стероидов является важным патогенетическим аспектом инициации воспаления. Решение о заместительной гормональной терапии (перименопауза у женщин и андрогенный дефицит у мужчин) применяется в консилиуме специалистов.
10. Определить стартовую терапию боли.
11. Не рекомендуется длительное назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), парацетамола и других анальгетических средств. Обезболивания следует достигать реабилитационными методами.
12. Определить наличие относительных (высокий сердечно-сосудистый риск) и абсолютных противопоказаний (прием оральных антикоагулянтов, комбинированная антиагрегантная терапия, перенесенные оперативные пособия на сосудах сердца, головы и шеи) для назначения НПВП. Проводить мониторинг АД в сроки приема НПВП.
13. В случае отсутствия навыка внутрисуставных инъекций следует прибегать к помощи ортопеда, ревматолога или врача общей практики, имеющего опыт и сертификат для выполнения таких процедур.
14. Острый артрит, синовит, а также период дифференциально-диагностического поиска требуют страте-

гии разгрузки сустава (ортезы и специальные повязки).

15. При сахарном диабете стратегия разгрузки сустава с болью является приоритетной задачей.

В отечественной клинической практике следующая панель аргументов определяет особое место медленнодействующих препаратов в терапии ОА.

Во-первых, это отсутствие достаточной двигательной реабилитации больных, объясняемое крайне низкой приверженностью отечественных пациентов к данной рекомендации. Во-вторых, трудности с назначением центральных анальгетиков. В-третьих, недостаточная доступность эндопротезирования. И, наконец, мнение ведущих лидеров и главных специалистов РФ, оценивающих данную терапию достаточно эффективной интервенцией в терапии боли при ОА.

Существенным событием, ознаменовавшим надежный уровень доказательности хондроитина, было появление в 2015 г. систематического Кохрановского обзора [4]. Эксперты заключили, что хондроитин сульфат (ХС) превосходил плацебо по влиянию на боль в суставах при ОА.

Однако остается открытым вопрос в скорости наступления обезболивающего эффекта. Не секрет, что пероральные формы ХС подвергаются существенной деградации кишечной микробиотой [5]. На основании перорального применения шести различных субстанций ХС показано, что до 76% изначальной дозы ХС обнаруживается в виде деградированных осколков хондроитина в фекалиях пациентов в течение 72 ч. Этот факт отчасти объясняет использование больших доз ХС в таблетированных формах и медленное наступление клинического эффекта.

Следовательно, можно предположить, что парентеральное введение ХС может повлиять на скорость наступления анальгетического эффекта и на размер клинического эффекта.

В отечественной практике особый интерес представляет гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) — Румалон, содержащий хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (9,5%), дерматан-сульфат (3,4%), гиалуроновую кислоту (2,1%), кератан-сульфат (4,0%) и пептиды.

Механизм действия ГПК (Румалон) обусловлен наличием высокой кон-

центрации ХС, оказывающего тормозящее действие на синтез провоспалительных медиаторов в тканях сустава, путем снижения активности рецептора к ИЛ-1 и нарушения транслокации ядерного фактора транскрипции κB [6]. Дерматан- и кератан-сульфат, в совокупности с гиалуроновой кислотой, обеспечивают метаболическую активность клеточных структур сустава и структурирование матрикса хряща. К тому же гиалуроновая кислота, посредством взаимодействия с рецепторами CD-44, увеличивает синтез собственных нитей гиалуроната, служащих структурной единицей протеогликанов хряща.

Румалон хорошо известен врачам на протяжении последних десятилетий, поскольку был первым препаратом, относящимся к группе хондропротекторов, на территории Европы, а впоследствии СССР и стран СНГ. Имеется ряд клинических исследований, выполненных с учетом требований «доказательной медицины» (РКИ), показавших хороший размер клинического эффекта ГПК [7]. Определенный интерес представляет недавно опубликованное исследование ПРИМУЛА [8], данные которого подтверждают хорошее лечебное действие и благоприятную переносимость ГПК (Румалон). В ходе исследования были продемонстрированы быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект этого препарата, его позитивное влияние на все клинические проявления ОА. Применение инъекционной формы ГПК имеет свои преимущества: пациенты субъективно рассматривают такое лечение как «более активное», лечащему врачу проще отслеживать соблюдение назначений и оценивать результаты терапии, чем при использовании пероральных средств. Авторы рекомендуют ГПК при тяжелом, прогрессирующем течении ОА, в том числе в тех случаях, когда предыдущая комплексная терапия не дала позитивного результата.

Однако результаты исследования ПРИМУЛА не дают ответа на вопрос, насколько парентеральная форма ГПК способна безопасно купировать болевой синдром в коленных суставах у коморбидных пациентов, и насколько проведенный инъекционный курс терапии позволяет пролонгировать безболевого периоды у данной катего-

рии больных, что и послужило целью нашего наблюдения.

Для оценки эффективности и безопасности применения ГПК (Румалон) у коморбидных больных с обострением хронической боли при ОА коленных суставов была спланирована открытая, наблюдательная программа ДАРТС (эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии остеоАРТрита коленных Суставов у коморбидных больных). Кроме того, программа ДАРТС включала: контролируемую в рамках программы физическую активность (контроль и выполнение с инструкторами ЛФК в сроки инъекционного курса ГПК с последующим контролем ежедневного выполнения специально разработанного комплекса ЛФК и достаточного уровня ходьбы); контроль и компенсация компонентов коморбидности больных.

Целью данной программы было оценить эффективность, сроки наступления эффективного обезболивания и безопасность применения гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон) у коморбидных пациентов с ОА коленных суставов.

Материалы и методы исследования

Был проведен скрининг 82 пациентов с хронической болью в коленных суставах и коморбидными состояниями. Отобрано 50 пациентов, отвечающих критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. ОА коленного(ых) сустава(ов) или генерализованный ОА 2–3 рентгенологической стадии по Kellgren-Lowrence с коморбидностью.
2. Пациент прекратил прием хондропротекторов более чем за 4 месяца от момента включения в данное исследование.
3. Пациенту не вводили внутрисуставно любые препараты в течение 6 месяцев до начала данного исследования.
4. Пациент согласен следовать требованиям протокола в течение всего периода исследования.
5. Пациент будет доступен для консультаций и наблюдения в течение всего периода исследования, начиная от момента включения в исследование.
6. Готовность отказаться от приема НПВП на весь период исследования.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в исследовании		
Показатели		n = 50
Возраст, годы		58,42 ± 8,4
Пол	Мужчины	13 (26%)
	Женщины	37 (74%)
Индекс массы тела, кг/м ²		29,8 ± 5,3
Артериальная гипертензия		31 (62%)
Ишемическая болезнь сердца, аритмическая форма (фибрилляция предсердий, постоянная форма)		3
Сахарный диабет 2 типа		4
Ожирение всего, из них:		25 (50%)
1-я ст.		13 (52%)
2-я ст.		9 (36%)
3-я ст.		3 (12%)
Цереброваскулярные заболевания		3
Патология щитовидной железы (состояние эутиреоза)		15 (30%)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы		7
Миома матки		4
Хроническая обструктивная болезнь легких/хроническая венозная недостаточность/желчекаменная болезнь/мочекаменная болезнь		4/3/4/1

Таблица 2

Характеристика болевого синдрома и тяжести ОА		
Показатели		n = 50
Длительность ОА, годы		8,1 ± 5,2
2-я рентгенологическая стадия ОА		36 (72%)
3-я рентгенологическая стадия ОА		14 (28%)
Длительность последнего рецидива боли в суставах, дни		8,9 ± 4,3
Интенсивность боли в суставах (ВАШ, балл)		63,6 ± 17,5

7. Пациент подписал форму информированного согласия.

Критерии исключения:

1. Онкологические заболевания любой локализации.
2. Сахарный диабет 1 типа.
3. Хроническая болезнь почек с выраженной почечной недостаточностью (креатинин ≥ 180 ммоль/л; СКФ < 30 мл/мин).
4. Заболевания печени с печеночной недостаточностью: гепатит, гемохроматоз, болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени.
5. Болезни крови.
6. Злоупотребление алкоголем: в среднем ≥ 20 г чистого этанола в день.
7. Психические заболевания.
8. Вторичный артроз: инфекционный, подагра, травма.
9. Асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой кости.
10. Операции на коленном суставе в анамнезе.

Для изучения эффективности и безопасности применения препарата Румалон в терапии ОА коленных суставов у пациентов с коморбидностью были

определены первичные и вторичные точки оценки:

Первичные точки:

- динамика боли по ВАШ;
 - динамика индекса WOMAC.
- Вторичные точки:
- скорость наступления эффекта;
 - динамика индекса EuroQol-5D;
 - изменения качества жизни;
 - метаболические эффекты на основные биохимические параметры сывотки крови;
 - динамика неспецифических провоспалительных маркеров: С-реактивного белка, СОЭ;
 - частота нежелательных явлений.

Включенным в программу пациентам был назначен ГПК (Румалон) внутримышечно в дозе: 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день и с 4-го по 50-й день (через день) по 1 мл, суммарно — 25 инъекций препарата.

После окончания активной терапии контрольные визиты осуществлялись в 90-й и 180-й дни.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Все пациенты имели коморбидные заболевания, в среднем у одного пациента с ОА наблюдалось $2,7 \pm 1,2$ заболеваний, индекс коморбидности по Чарлстону составил $1,65 \pm 0,92$.

Характеристика болевого синдрома представлена в табл. 2.

Методами оценки эффективности явились: ВАШ в 100-мм шкале (оценка проводилась в начале исследования, на 50-й, 90-й и 180-й дни); валидизированная шкала оценки тяжести ОА — WOMAC (оценка на старте исследования, на 50-й, 90-й и 180-й дни).

Оценка качества жизни проводилась по валидизированной русской версии общего опросника EuroQol-5D, в начале и на 50-й, 90-й и 180-й дни исследования.

Выраженность воспалительных изменений определялась по уровню С-реактивного белка (на старте, 50-й и 90-й дни) и СОЭ (на старте и 50-й день).

Для анализа безопасности терапии были исследованы показатели общего анализа крови, глюкоза крови натощак, АСТ, АЛТ, креатинин, СКФ. Регистрировалась частота нежелательных явлений любого типа.

База данных создана в программе Microsoft Excel 2011 для MacOS. Вычислялись средние значения и стандартные отклонения. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента (двухпарный с неравным отклонением). Анализ данных проводили в программах Microsoft Excel.

Полученные результаты

Динамика интенсивности болевого синдрома в коленных суставах, оцененная по ВАШ, представлена на рис. 1.

В ходе наблюдения установлено, что среди включенных в программу пациентов «ответчики» на проводимую терапию составили 43 (86%).

Три пациента интенсивность болевого синдрома к 50-му дню (окончание активного лечения) оценили так же, как и на старте терапии, а 4 пациента отметили недостоверное усиление болевого синдрома. Однако к 90-му дню наблюдения у всех этих пациентов интенсивность болевого синдрома уменьшилась. Такая тенденция сохранялась и к окончанию исследования (180-й день). Это, вероятно, свидетельствует о возможности более позднего наступления эффекта препарата у некоторых пациентов, а также сохранения эффекта последствия

в течение 6 месяцев с момента начала применения ГПК. Причины отсроченной эффективности предстоит узнать в будущих спланированных исследованиях.

Схожие данные установлены и при анализе интенсивности боли по опроснику WOMAC.

Следует констатировать, что к концу инъекционного курса терапии обострения хронической боли при гонартрите удалось снизить (рассчитаны из оценок боли по WOMAC, процент указан к первоначальному значению интенсивности боли на старте) интенсивность болевого синдрома на 43,2%, к 90-му дню — на 61,1% (с точки 50-го дня эффект последствия), к 180-му — на 66,9%.

Изменения функциональной недостаточности, оцененной по шкале WOMAC, представлены на рис. 2.

К концу инъекционного курса терапии ОА установлено расширение физической активности в целом и функциональных возможностей коленных суставов. Так, степень функциональной недостаточности (оценка по WOMAC) уменьшилась на 42,3% к 50-му дню наблюдения, на 59,4% и 65,7% к 90-му и 180-му дню соответственно.

Наиболее существенным вопросом эффективности ГПК является скорость наступления обезболивающего эффекта. Не секрет, что именно временные рамки обезболивания играют ведущую роль в приверженности пациента к терапии и оценке целесообразности использования препарата в дальнейшем, с точки зрения врача.

В среднем наступление эффективного обезболивания констатировано к $25,5 \pm 11$ дню. 11 пациентов (22%) этого эффекта достигли в первые 10 дней терапии.

Стоит подчеркнуть, что в клинической практике первичного звена здравоохранения целесообразность использования препаратов для лечения боли оценивается с точки зрения сопоставимости с НПВП, в т.ч. большое значение имеют сроки наступления клинического эффекта. Традиционно принято считать, что терапия в сроках 10–20 дней должна оказать существенный клинический эффект и способствовать удлинению сроков ремиссии (безболевого периода). Как и было показано, терапия ГПК сопоставима по срокам наступления отчетливого обезболивания с НПВП.

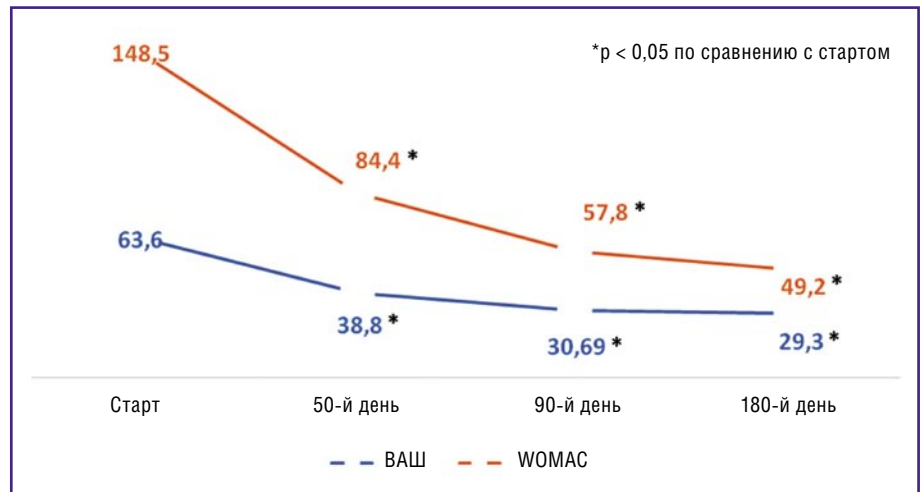


Рис. 1. Интенсивность болевого синдрома в контрольные точки исследования

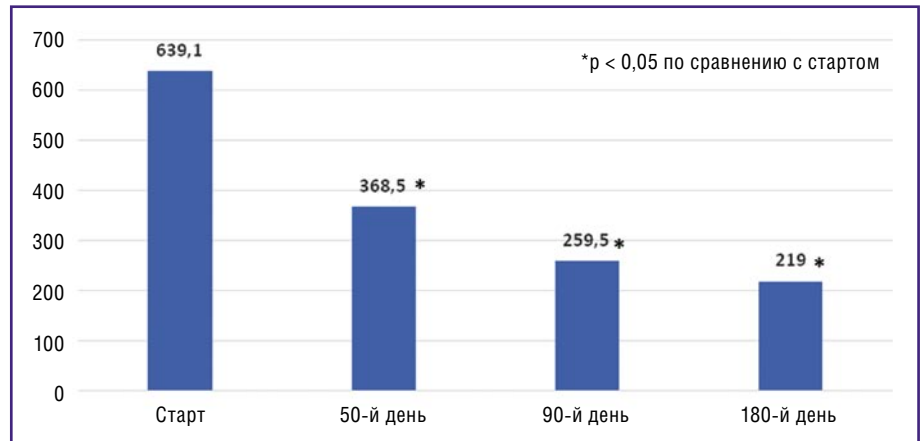


Рис. 2. Изменение функциональной недостаточности по WOMAC

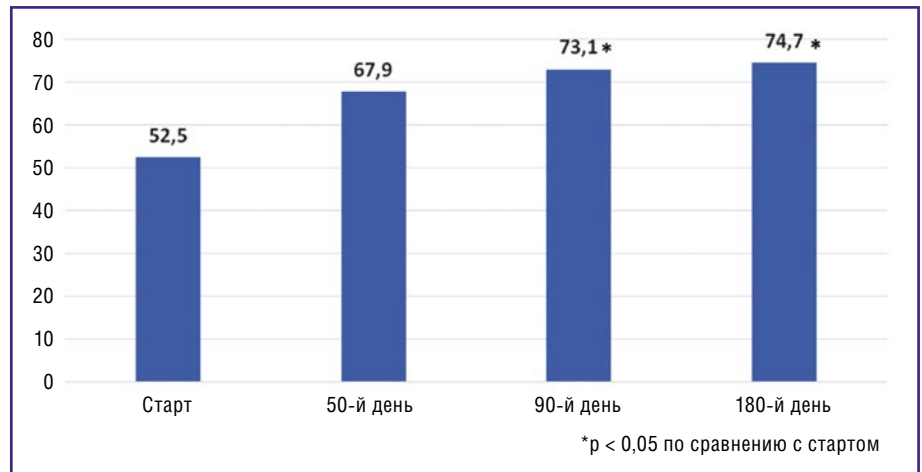


Рис. 3. Динамика качества жизни

Таким образом, инъекционная терапия ГПК обострений хронической боли при ОА коленных суставов у коморбидных больных оказывает достоверный анальгетический эффект, по срокам сопоставимый с наступлением обезбо-

ливания при приеме НПВП, с отчетливым эффектом последствия на сроках до 6 месяцев.

Оценка качества жизни по валидизированной русской версии общего опросника EuroQol-5D демонстри-

Таблица 3

Динамика основных гематологических и биохимических показателей

Показатель	n = 50	
	Старт	50-й день
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,27 \pm 0,59$	$4,41 \pm 0,55$
Гемоглобин, г/л	$136 \pm 12,1$	$137,6 \pm 13,5$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$7,2 \pm 2,1$	$6,8 \pm 1,3$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$227,8 \pm 59,5$	$211,5 \pm 58,4$
АСТ, ЕД/л	$24,9 \pm 8,3$	$26,8 \pm 8,7$
АЛТ, ЕД/л	$25,2 \pm 17,2$	$26,1 \pm 9,2$
Креатинин, мкмоль/л	$73,2 \pm 19,5$	$78,9 \pm 14,8$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$85,1 \pm 16,3$	$83 \pm 17,1$
Глюкоза крови, ммоль/л	$5,5 \pm 1,4$	$5,25 \pm 0,8$

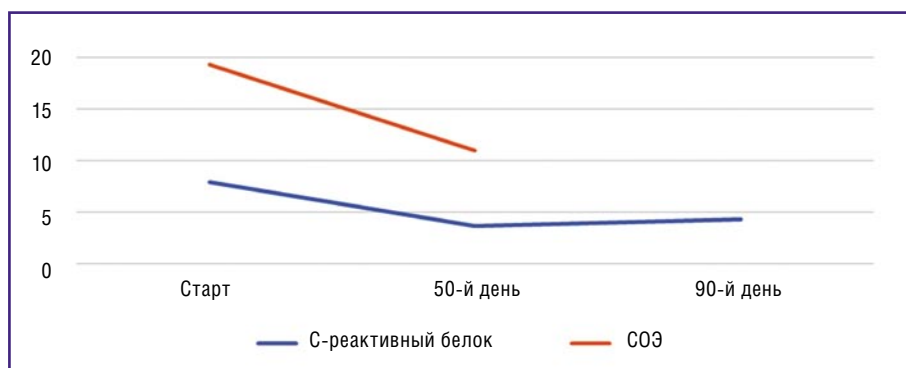


Рис. 4. Динамика С-реактивного белка

рует постоянное улучшение данного параметра во всех контрольных точках исследования (рис. 3).

Эффективное обезболивание и расширение функциональных возможностей суставов является ключевой стратегией терапии ОА. Однако эти два параметра являются и ключевыми аспектами качества жизни пациента. Повышение качества жизни пациентов является новой задачей современного здравоохранения.

В результате проведенного лечения у коморбидных больных с ОА мы установили увеличение балла по опроснику EuroQol-5D на 30% к концу инъекционного курса терапии. Причем за последующий месяц качество жизни улучшилось еще на 10%, что можно объяснить расширением физической активности и функциональных возможностей суставов. И в последующие сроки наблюдения не отмечено отрицательной динамики по данному показателю.

Интенсивность системного воспаления, обусловленная комплексным влиянием компонентов коморбидности, в т.ч. лежит в основе возникновения обострений хронической боли. С другой стороны, обострение хро-

нической боли является симптоматическим проявлением усиления воспалительных и деструктивных патогенетических изменений в тканях сустава, которые также вносят вклад в усиление системного воспалительного ответа.

Поэтому для обоснования патогенетического действия лекарственных средств для лечения обострений хронической боли при ОА коленных суставов у коморбидных больных следует оценивать и динамику маркеров системного воспаления.

В рамках программы ДАРТС динамика интенсивности системного воспаления оценивалась по уровню С-реактивного белка и СОЭ (рис. 4).

Концентрация С-реактивного белка к 50-му дню снизилась на 54% по сравнению со стартовым значением, затем к 90-му дню возросла на 14,2%. СОЭ к 50-му дню снизилась на 43%.

Данные результаты демонстрируют снижение интенсивности системного воспаления в период активной терапии ГПК. Однако прирост С-реактивного белка в последующие 40 дней наблюдения, возможно, обосновывает длительное применение

пероральных базисных средств для лечения ОА и предупреждения последующих обострений хронической боли.

Таким образом, программный анализ полученных данных, отражающих интенсивность болевого синдрома, функциональную недостаточность суставов, активность неспецифических провоспалительных маркеров, показал, что парентеральное применение ГПК (Румалон) является эффективным у коморбидных пациентов.

В программе оценивалась безопасность применения ГПК у коморбидных больных.

Ни у одного больного за период наблюдения не возникло сердечно-сосудистых катастроф, пациентам с артериальной гипертензией не требовалось дополнительной титрации доз гипотензивных препаратов, а у больных с сахарным диабетом 2 типа на протяжении всего времени наблюдения не возникала потребность в интенсификации сахароснижающей терапии.

Таким образом, инъекционный курс терапии ГПК не приводил к дестабилизации компонентов коморбидности, а достаточный контроль уровня боли способствовал стабильному течению соматических заболеваний.

За время наблюдения нежелательных явлений зарегистрировано не было. Четыре пациента (8%) отметили дискомфорт в месте инъекций, однако ни в одном случае это не послужило поводом к отмене инъекций.

За весь срок наблюдения основные гематологические и биохимические показатели не претерпели существенных изменений (табл. 3).

Это подтверждает отсутствие метаболических эффектов ГПК у коморбидных больных, что позволяет его использовать у данной категории пациентов.

Отдельно были проанализированы изменения уровня гликемии у 4 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. На старте исследования глюкоза крови натощак составила $7,9 \pm 3,15$ ммоль/л, к 50-му дню наблюдения $5,57 \pm 0,97$ ммоль/л.

Таким образом, парентеральное введение ГПК (Румалон) безопасно, хорошо переносится больными, не вызывает изменений основных гематологических показателей, почечных и печеночных функций, не влияет на углеводный обмен.

Выводы

1. Применение ГПК при обострении хронической боли у коморбидных больных позволяет нивелировать интенсивность боли на 43% к концу инъекционного курса терапии, в последующем наблюдении установлено дополнительное снижение боли к 90-му и 180-му дню — на 61,1% и 66,9% соответственно.
2. Установлено снижение степени функциональной недостаточности (WOMAC) на 42,3% к концу инъекционного курса и на 59,4% и 65,7% к 90-му и 180-му дню соответственно.
3. Оптимальный уровень обезболивания, удовлетворяющий больного, в среднем был достигнут к 25-му дню инъекционного курса.
4. Установлено увеличение балла по опроснику EuroQol-5D на 30% к концу активного лечения, отражающее улучшение качества жизни, с последующим увеличением в сроках наблюдательной программы.
5. Отмечено снижение неспецифических маркеров системного воспаления, С-реактивного белка и СОЭ на 54% и 43% соответственно.

6. В ходе наблюдательной программы не установлено развития серьезных нежелательных явлений на фоне терапии ГПК, не выявлено негативной динамики биохимических маркеров, отражающих метаболические процессы при коморбидности. ■

Литература

1. Cheng K. H., Chu C. S., Lee K. T., Yang Y. H., Tsai W. C., Tang W. H., Sheu S. H., Lai W. T. Osteoarthritis is an independent risk factor for major adverse cardiovascular events—nationwide case-control studies // *European Heart Journal*. 2013, 1 August, Vol. 34, Issue suppl 1, P5173.
2. Hosnijeh F., Siebuhr A. S., Uitterlinden G., Oei E. H. G., Hofman A., Karsdal M. A., Bierma-Zeinstra S. M., van Meurs J. B. J. Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort // *Arthritis Research & Therapy*. 2016, 18: 81.
3. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации РНМОТ, 2016. Утверждены на XI Национальном конгрессе терапевтов.
4. Singh J. A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L. J. The Cochrane Collaboration

Chondroitin for osteoarthritis (Review) // *Cochrane Libr*. 2015.

5. Qingsen Shang, Yeshe Yin, Liying Zhu, Guoyun Li, Guangli Yu, Xin Wang. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016, vol. 86, p. 112–118.
6. Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids // *International Journal of Rheumatology*. 2011; 2011: 969012. DOI: 10.1155/2011/969012.
7. Насонова В. А. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом // *Русский медицинский журнал*. 2001; 3: 157–162.
8. Лула А. М. и соавт. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА: Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита) // *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (1): 22–27.



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

18 Реклама

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Фармакопунктура в терапии пациентов с дорсопатией

Л. Г. Агасаров, доктор медицинских наук, профессор

Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов, Москва

Резюме. В подавляющем большинстве исследований, посвященных фармакопунктуре (инъекции медикаментов в область точек рефлексотерапии), указывается на приоритетное использование гомеопатических средств. В настоящей работе данную технологию выполняли с использованием «модели» пояснично-крестцовой дорсопатии. Факты, установленные на первом этапе, укладываются в рамки представлений о сложении рефлекторного и медикаментозного звеньев, с реализацией качественно новых эффектов — в нашем случае сосудистого. На втором этапе выявлено повышение эффективности фармакопунктуры за счет сочетания ее с аппаратным способом — низкоинтенсивной частотно-волновой терапией. Подтверждением этого служит улучшение показателей физического и психического состояния пациентов, достоверно превосходящих характеристики сравниваемых групп.

Ключевые слова: дорсопатии, фармакопунктура, адаптивная биорезонансная терапия.

Pharmacopuncture in the treatment of patients with dorsopathy

L. G. Agasarov

Abstract. In the vast majority of studies devoted to pharmacopuncture (drug injections in the field of reflexology) the priority use of homeopathic remedies is indicated. In this paper, this technology was performed using lumbosacral dorsopathy «model». The facts, obtained at the first stage, fit into the reflex and drug compound framework ideas about the achievement of qualitatively new effects — in our case, vascular ones. At the second stage, the effectiveness advance of the pharmacopuncture was noted due to its combination with the hardware method — low-intensity frequency-wave therapy. This is confirmed by an improvement in the indices of the physical and mental state of patients, which significantly excels the characteristics of the compared groups.

Keywords: dorsopathies, pharmacopuncture, adaptive bioresonance therapy.

Отличительной чертой фармакопунктуры, т. е. введения медикаментов в область точек рефлексотерапии, является симбиоз рефлекторного и лекарственного влияний [1]. В случае подобного использования гомеопатических средств подразумевается специфичность их действия, соответствующая принципу «ключ к замку» [4]. Вопрос же о сходной активности классических препаратов раскрыт явно недостаточно: так, к началу настоящего исследования в единичных работах сообщалось о фармакопунктуре этими агентами и в том числе хондропротектором Алфлутоп [5]. На дальнейшее раскрытие проблемы и были нацелены наши изыскания, с использованием в качестве «модели» дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне.

Первый этап работы [7] детализировал преимущества фармакопунктуры

указанным средством. Важным в этой связи являлся факт кратковременного применения препарата, когда в первую очередь проявляется его анальгетическое влияние.

Контингент, методы исследования и лечения

Под наблюдением находилось 90 пациентов (38 женщин и 52 мужчины) до 55 лет с обострением пояснично-крестцовой дорсопатии, подтвержденной рентгенологически. Клинический анализ дополняли оценкой уровня боли, используя визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). В ходе психологического тестирования применяли метод «многостороннего исследования личности» (МИЛ). Температуру заинтересованных зон определяли с помощью прибора «AGA-782». Пульсовое кровенаполнение голеней и стоп оценивали посредством реовазографии (аппарат «Биосет-6001»).

Обследуемые были разделены на три группы (каждая по 30 лиц), лечение

в которых включало медикаментозное пособие, массаж и гимнастику. Помимо этого, в двух группах препарат Алфлутоп вводили внутримышечно: в 1-й группе стандартно, а во 2-й — по сложной схеме, на фоне иглотерапии местных и отдаленных точек. В 3-й группе Алфлутоп инъецировали в область указанных точек, т. е. путем фармакопунктуры. Таким образом, две последние группы объединяло применение традиционных методов воздействия. При этом, независимо от техники введения, использовали по одной ампуле (1 мл) препарата, а сам цикл насчитывал 10 процедур, выполняемых через день.

В ходе анализа эффективности лечения выделяли «значительное улучшение» — обратную динамику субъективных и объективных характеристик; «улучшение» — положительные сдвиги в основном субъективных показателей; «отсутствие эффекта» и «ухудшение». Исследования проводили в динамике, с компьютерно-статистической обработкой данных.

Результаты собственных наблюдений и их обсуждение

Длительность вертеброгенного процесса колебалась от года до 10 лет, с продолжительностью последнего рецидива свыше двух месяцев. Рефлекторные и корешковые синдромы дорсопатии, при доминировании сосудистого компонента, составили 47% и 43% наблюдения. Наряду с неврологическими знаками у 83% больных прослеживались изменения в психической сфере, нашедшие отражение в усредненном профиле МИЛ — достоверном пике по I шкале и менее выраженном подъеме по VI–VIII позициям.

В ходе термографии отмечено снижение температуры в области конечностей, особенно «пораженной». При этом возрастание интенсивности гипотермии в дистальном направлении (до $\Delta t 1,4 \pm 0,04$ °C) свидетельствовало в пользу спастического характера сосудистых реакций. Эти изменения согласовывались с данными реографии — асимметрии кровенаполнения голени и стоп, с признаками спастико-атонического состояния артерий. Так, при рефлекторных синдромах реографический индекс (РИ) голени на стороне «поражения» снижался до $0,04 \pm 0,006$ Ом ($p < 0,05$ по отношению к «норме»).

Полученные результаты позволили перейти к решению лечебных задач. По завершении терапии положительные, в целом сопоставимые, результаты 2-й и 3-й групп достоверно превосходили показатели 1-й группы. В частности, если в этой группе улучшение суммарно отмечалось у 50% больных, то в группах традиционной терапии положительные сдвиги выявлялись в 70% наблюдений (табл. 1).

При этом наступление устойчивого эффекта в 1-й группе наблюдалось после 5,9 внутримышечной инъекции препарата в случае рефлекторных синдромов и 7,5 — радикулопатий. Однако, несмотря на регресс основной и в том числе болевой симптоматики, выраженность нейрососудистых реакций здесь сохранялась.

Наступление должного эффекта в группах традиционного воздействия отмечалось в среднем после 4,5 инъекций у пациентов с рефлекторными и 6,1 — с корешковыми синдромами (отметим, что регресс интенсивности боли был достоверно отчетливее в 3-й группе, снижаясь с $6,1 \pm 0,6$ до $1,3 \pm 0,5$ балла). Кроме того, в этих группах редуцировали и сосудистые реакции; объяснение этого эффекта, нехарактерного для самого Алфлутопа, может лежать в плоскости рефлекторных влияний, свойственных как иглоукалыванию, так и фармакопунктуре.

Результативность лечения в группах больных

Таблица 1

Группы больных	Состояние							
	Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я (n = 30)	5	16,7	10	33,3	15	50	—	—
2-я (n = 30)	9	30	12	40	8	26,7	1	3,3
3-я (n = 30)	10	33,3	11	36,7	8	26,7	1	3,3

Примечание. В скобках — количество наблюдений.

Частота развития обострений дорсопатии в группах

Таблица 2

Группы больных	Число наблюдений	Количество обострений	
		Абс.	%
1-я	25	8	32
2-я	24	5	20,8
3-я	25	5	20

Соответственно, благоприятные сдвиги в психическом статусе чаще наблюдались во 2-й и в 3-й группах, где на улучшение указывали 65% больных — против 32% наблюдений в 1-й группе. Анализ теста МИЛ больных групп традиционного лечения отразил достоверное падение пика по 1-й шкале и более благоприятное расположение правых позиций графика.

Изменения электрофизиологических характеристик также соответствовали динамике клинических проявлений. Если в 1-й группе нерезкое ($p > 0,05$) улучшение термографических показателей было отмечено в 63% наблюдений, то в случае традиционной терапии сдвиги данных показателей наблюдались чаще, в 86–90% наблюдений, и в пределах достоверности.

Сохранение жалоб сосудистого характера у большинства пациентов 1-й группы сочеталось с незначительными изменениями показателей реограмм, тогда как в группах традиционной терапии прослеживалось улучшение данных характеристик. Подтверждением этого служит достоверное повышение РИ голени, в среднем на 22%, причем более выраженное в случае фармакопунктуры.

Таким образом, по завершении лечения установлено преимущество традиционных схем над внутримышечным введением препарата. В ходе анализа, выполненного через полгода, рецидивы дорсопатии в 1-й группе были отмечены в 32% наблюдений, а в других группах достоверно реже, в 21–20% (табл. 2).

Однако в самих этих группах прослеживались различия в динамике ключевых показателей. В частности, нарастание спастических реакций у пациентов 2-й группы

отмечалось на фоне относительно стабильного психического состояния. Напротив, в 3-й группе, при сохранении положительного сосудистого эффекта, нарастали жалобы астенического круга. Одним из объяснений этого может быть психотропное влияние, свойственное в большей степени классической иглотерапии [2].

В целом установленные факты укладываются в рамки общих представлений о потенцировании рефлекторного и медикаментозного звеньев фармакопунктуры [1, 4], с достижением качественно новых эффектов — в нашем случае сосудистого. Причем значимым, с учетом задач исследования, является достижение результата в случае применения классического лекарственного средства — Алфлутопа.

Полученные данные определили необходимость второго этапа [6] в виде сочетания фармакопунктуры с аппаратным способом воздействия, способным устранить отдельные недостатки предложенной технологии, включая и недостаточность психотропного влияния.

Контингент, методы обследования и лечения

Было отобрано 110 больных (71 женщина и 39 мужчин) с дорсопатией на пояснично-крестцовом уровне, при доминировании мышечного компонента процесса. Возраст обследуемых колебался от 27 до 62 лет, длительность заболевания — от 1 до 8 лет, продолжительность настоящего рецидива — от 1 до 5 месяцев.

Данные неврологического осмотра были дополнены результатами рентгенографии и/или томографии. Степень

Таблица 3

Результативность лечения

Группы больных	Состояние							
	Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я (n = 30)	8	26,6	12	40	10	33,4	–	–
2-я (n = 30)	5	16,6	13	43,3	11	36,8	1	3,3
3-я (n = 30)	12	40	12	40	5	16,7	1	3,3
4-я (n = 20)	4	20	7	35	9	45	–	–

Примечание. N — число наблюдений.

Таблица 4

Динамика показателей опросника ODI у больных (в баллах)

Группы	Исходно	После лечения
1-я (n = 30)	31,3 ± 2,5	12,3 ± 1,4
2-я (n = 30)	30,4 ± 2,3	12,0 ± 1,3
3-я (n = 30)	31,5 ± 2,2	8,5 ± 1,6*
4-я (n = 20)	31,2 ± 2,7	12,3 ± 1,5

Примечание. N — число наблюдений; * достоверность (p < 0,05) изменений.

Таблица 5

Динамика показателей шкалы общего клинического впечатления больных (в %)

Группы	Показатели				
	Ухудшение	Без эффекта	Незначительный эффект	Умеренный эффект	Значительный эффект
1-я (n = 30)	–	–	19	65,7	15,3
2-я (n = 30)	–	–	18	68,7	13,3
3-я (n = 30)	–	–	13,3	50	36,7
4-я (n = 20)	25	–	15	55	5

мышечных расстройств оценивали посредством индекса мышечного синдрома (ИМС), характеризующего силу, рисунок спонтанной боли, тонус мышц. Исходно ИМС у трети больных оценивали как выраженный (12,5 ± 0,2 балла), а в остальных наблюдениях — как средний (7,6 ± 0,2 балла).

Параллельно проводили анкетирование с помощью ВАШ, опросника Роланда–Морриса «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности», а также оценивали уровень жизнедеятельности согласно опроснику Освестри (ODI). В последнем случае суммарный уровень варьирует от 0 (наилучший) до 50 баллов (наихудший). Полученные данные дополняли показателями шкалы общего клинического впечатления, выделяя градации от «ухудшения» до «значительного эффекта».

В лечебной фазе пациенты были распределены на четыре группы — три основные, каждая по 30 человек, и группу сравнения, из 20 лиц. Во всех случаях применяли базовый комплекс в виде медикаментозного пособия, приемов мануальной терапии и лечебной физ-

культуры. В дополнение в 1-й группе проводили адаптивную биорезонансную терапию (БРТ), используя аппарат «ИМЕДИС-БРТ», излучающий импульсные низкочастотные электрические сигналы [3]. Во 2-й группе препарат Алфлутоп вводили дробно в 4–5 триггерных точек (по сути, путем фармакопунктуры), а в 3-й группе применяли комплекс из фармакопунктуры и БРТ. Воздействие в основных группах состояло из 10 процедур, назначаемых через день. В 4-й группе (сравнения) ограничивались базовой терапией.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе лечения во всех группах наблюдалось улучшение, проявляющееся регрессом двигательных и чувствительных нарушений, вегетативно-трофических расстройств и другими признаками. Тем не менее результативность предложенного комплекса, составившая 80%, достоверно превосходила показатели (55–66%) сравнимых групп, что нашло отражение в табл. 3.

Согласно ВАШ, выраженность алгий в 3-й группе снижалась в пределах достоверности, с 6,4 до 1,4 единицы, в отличие от других групп, где регресс был не столь выражен. Уровень самооценки боли пациентами всех групп, по результатам опросника Роланда–Морриса, также уменьшался, в среднем на 70–75%. Индекс мышечного синдрома в группах снижался практически вчетверо, однако достоверные изменения, с 10,9 ± 1,1 до 1,9 ± 0,2 балла, показатель претерпевал только в 3-й группе.

Представленные данные согласовывались с результатами опросника Освестри (ODI): улучшение качества жизни наблюдалось у пациентов всех групп, при максимальных сдвигах (с 31,5 до 8,5 балла, p < 0,05) в случае комплекса из фармакопунктуры и БРТ (табл. 4).

В качестве звена, объединяющего представленные результаты, выступила шкала общего клинического впечатления, где в ходе комплексного воздействия улучшение состояния пациентов достигало максимальных значений (табл. 5).

Таким образом, целесообразность применения при дорсопатиях комплекса, объединяющего локальное введение Алфлутопа и биорезонансную терапию, подтверждается отчетливым улучшением показателей физического и психического состояния больных. В целом оба этапа исследования дали положительный ответ на вопрос об эффективности фармакопунктуры, выполняемой классическим медикаментом. ■

Литература

- Агасаров Л. Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с.
- Агасаров Л. Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с.
- Готовский М. Ю., Перов Ю. Ф., Чернецова Л. В. Биорезонансная терапия. М., 2010. 215 с.
- Кершот Я. Клиническое руководство по биопунктуре / Пер. с англ. М., 2013. 224 с.
- Макарова Л. Д., Козлов А. А., Михайлова Л. И., Браилко Н. В. Фармакопунктура Алфлутопа в комплексном лечении вертеброневрологических синдромов. В кн.: Рефлексотерапия и мануальная терапия в 21 веке. М., 2006. С. 230–231.
- Макина С. К., Агасаров Л. Г. Оптимизация комплексной терапии больных с дорсопатией // Традиционная медицина. 2012, № 3. С. 13–15.
- Тихая О. А., Агасаров Л. Г. Фармакопунктура препаратом Алфлутоп при дорсопатиях. В кн.: Медицинская реабилитация пациентов с патологией опорно-двигательной и нервной систем. М., 2006. С. 82–83.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



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



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

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



Сматывается по рецепту
Хранить в темноте при температуре от 15 °C до 20 °C.
Хранить в недоступном для детей месте!

РУ ПН012210/01

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Современные тенденции в лечении остеоартрита. Внутрисуставное применение производных гиалуроновой кислоты

А. И. Найманн, кандидат медицинских наук

ООО «Клиника Экспертных Технологий», Москва

Резюме. Статья представляет собой подробный разбор механизмов действия производных гиалуроновой кислоты для внутрисуставной терапии остеоартрита, включающий в себя сравнительную оценку различных характеристик средств данной группы, таких как эластичность, упругость, молекулярная масса. Особое внимание уделяется протезам синовиальной жидкости.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, остеоартрит, протезы синовиальной жидкости.

Modern trends in osteoarthritis treatment. Intra-articular application of hydraulic acid preparations

A. I. Naimann

Abstract. The article presents detailed analysis of action mechanisms of hydraulic acid derivatives for intra-articular therapy of osteoarthritis, which includes comparative assessment of different characteristics of preparations from this group, such as elasticity, resilience, molecular mass. Special attention is paid to synovial liquid prostheses.

Keywords: hydraulic acid, osteoarthritis, synovial liquid prostheses.

Остеоартрит (ОА) в настоящее время занимает ведущее место по распространенности среди хронических дегенеративных заболеваний суставов и вызывает инвалидизацию миллионов людей во всем мире. По официальным данным, за 2011 г. только в России это заболевание было выявлено у 3 млн 700 тыс. человек, причем прирост данного заболевания составляет 745 тыс. человек за год. И эта статистика охватывает лишь

тех людей, которые официально обратились за медицинской помощью, реальная же ситуация гораздо более печальная: данные эпидемиологических исследований показывают, что распространенность ОА в нашей стране выше более чем в 4 раза и составляет порядка 15 млн человек.

Данная проблема значительно осложняется тем, что существующие сегодня методики лечения ОА, как правило, не приводят к желаемым результатам. В настоящее время широкое развитие получили оперативные пути лечения, такие как эндопротезирование суставов, проводимое на поздних стадиях заболе-

вания, остеотомии костей с изменением осей нагрузки на конечности, выполняемые при частичном поражении опорных суставов, малоинвазивные артроскопические методики замещения суставного хряща при локальных его дефектах. Однако все эти методы имеют и свои отрицательные стороны — это, как правило, непростой реабилитационный период, интраоперационные риски, особенно учитывая то, что контингент больных с ОА составляют главным образом пациенты пожилого и старческого возраста с большим количеством сопутствующих соматических заболеваний. Поэтому

Таблица 1

Реологические свойства синовиальной жидкости, аспирированной из коленных суставов здоровых добровольцев в разном возрасте (Е. А. Balazs, 1974)

Возрастная группа	Точка пересечения модулей (G', G'')
18–27	0,13 ± 0,02
27–35	0,21 ± 0,004
52–78	0,41 ± 0,12

Таблица 2

Характеристики средств для замещения синовиальной жидкости Рипарт и Рипарт Лонг

Препарат	Точка пересечения G', G''		Вязкоэластичные характеристики при 0,5 Гц, Па		Вязкоэластичные характеристики при 2,3 Гц, Па	
	f, Гц	G', G''	G'	G''	G'	G''
Рипарт	2,02	21,2	7,318	11,92	23,66	22,78
Рипарт Лонг	1,2	91,5	47,41	65,04	135,4	109,9

одной из важнейших задач современной медицины является улучшение качества жизни пациентов с этой тяжелой, хронической, постоянно прогрессирующей патологией консервативным путем.

В настоящее время в рамках медикаментозной терапии ОА существует несколько направлений, которые рекомендуется использовать в комплексе. Это в первую очередь нестероидные противовоспалительные препараты различных видов (селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые имеют ряд серьезных противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы и должны назначаться с особой осторожностью с учетом всех существующих рисков. Также широко применяются препараты хондропротекторного ряда, имеющие в своем составе хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат, однако их эффективность при применении в формате монотерапии вызывает большое сомнение, и данная группа препаратов должна использоваться в качестве дополнения к основному лечению.

Основной лечения ОА, безусловно, является работа с мышечно-связочным аппаратом суставов, так как в большинстве случаев резкое прогрессирование данного заболевания происходит именно по причине слабости стабилизирующего комплекса пораженного сустава. В связи с этим любая медикаментозная терапия будет недостаточно эффективна, если не уделять внимание регулярной лечебной физической культуре, которая должна прово-

диться под контролем врача с учетом кинезиологических особенностей каждого конкретного пациента.

Особое место в терапии ОА занимают инъекционные внутрисуставные формы препаратов. Это и препараты кортикостероидов, которые обладают значительным противовоспалительным эффектом, однако очень негативно влияют на структуру суставного хряща, провоцируя в дальнейшем прогрессирование дегенеративных процессов в суставе. Это также препараты плазмы, обогащенной тромбоцитами, которые оказывают положительное влияние как на поврежденные участки суставного хряща, так и на внутрисуставную среду в целом, однако при выраженных дегенеративных изменениях в суставе их эффективность невысока, применение данных препаратов скорее оправданно при локальных свежих посттравматических дефектах суставного хряща.

Золотым стандартом лечения ОА является внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты, одного из важнейших компонентов суставного хряща, которые уменьшают симптомы заболевания уже в течение первой недели с начала терапии и сохраняют свой эффект длительное время. Современная медицина в настоящий момент обладает достаточно большим спектром препаратов на основе гиалуроновой кислоты, имеющих различия по многим параметрам, таким как концентрация, молекулярный вес, методика производства. У пациентов с ОА в синовиальной жидкости снижены концентрация и средний молекулярный вес гиалуронатов. Это в первую очередь

послужило исходным обоснованием для применения внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты в клинической практике [2]. В дальнейшем были исследованы как гиаладгерины (отвечают за образование поперечных сшивок у гиалуронанов в синовиальной жидкости и внеклеточном хрящевом матриксе), так и рецепторы гиалуронатов на поверхности клеток [3]. Сообщалось, что эластичность и способность поддерживать работоспособность сустава для экзогенных гиалуронатов тем выше, чем выше молекулярная масса [4]. Этот факт породил гипотезу, что длительность клинического эффекта от гиалуронатов также пропорциональна молекулярной массе в результате повышения вязкости (механические и смазочные функции), продолжительности нахождения в суставе и стимуляции синтеза эндогенных гиалуронатов. Однако результаты клинических испытаний, в которых сравнивались гиалуронаты с различным молекулярным весом, показывают, что влияние на патогенез и прогрессию ОА наблюдается для всего спектра протестированных молекулярных масс.

Важными характеристиками свойств препаратов гиалуроновой кислоты являются вязкость и упругость. Упругость зависит от сдвига: механические свойства гиалуронатов изменяются в зависимости от приложенного усиления сдвига и скорости потока. Раствор гиалуронатов ведет себя как вязкая жидкость, когда внешние силы действуют на низких скоростях, и как эластичное тело, когда подвергается действию повышенных

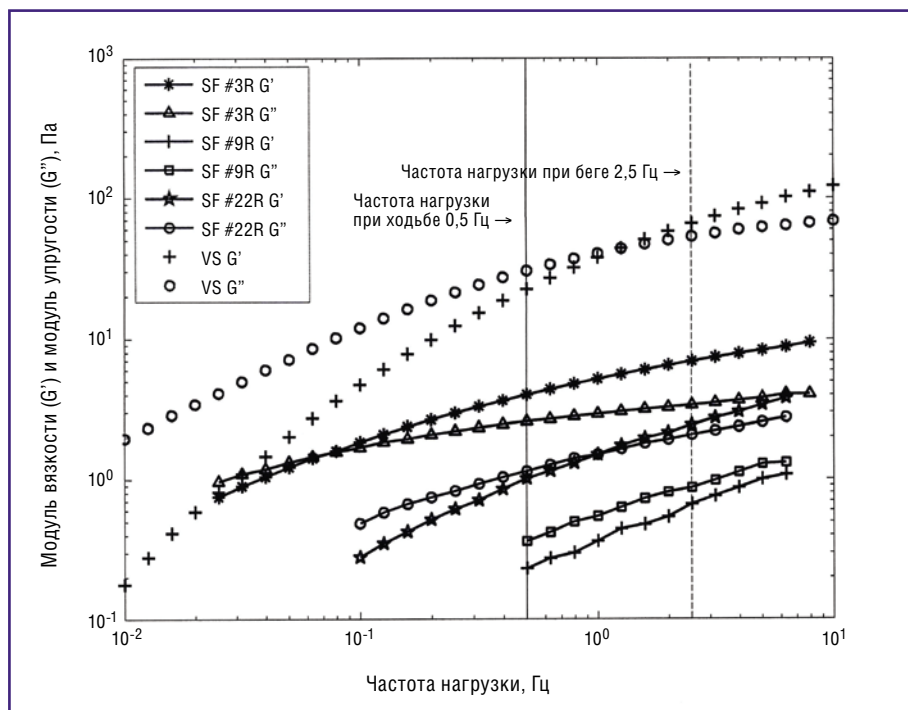


Рис. Зависимость модуля вязкости (G'') и модуля упругости (G') от частоты нагрузки (по материалам статьи А. Madkhali и соавт., 2016)

сил или высоких скоростей. Таким образом, гиалуронаты являются эффективным смазочным средством при медленных движениях и прекрасными амортизаторами при быстрых движениях [4].

Очевидно, что такое упругое поведение в значительной степени влияет на клинические проявления, но фармакокинетический профиль гиалуронатов указывает, что роль этих субстанций не ограничивается чисто механической. В ходе движений гиалуронаты попадают в лимфатическую систему суставной капсулы, далее в общий кровоток и в итоге абсорбируются печенью, где деградируют до воды и углекислого газа [6]. Длительность терапевтического эффекта гиалуронатов, как показывают клинические испытания, также не соотносится с их чисто механической ролью, поскольку положительный эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после проведения курса инъекций, хотя период полувыведения гиалуронатов из суставов составляет несколько часов или дней [7, 8].

Большое значение имеют данные об увеличении упругих свойств синовиальной жидкости после экзогенного введения гиалуроновой кислоты. Mensitieri и Ambrosio проанализировали синовиальную жидкость из коленного сустава пациентов

после пункции сустава или лечения с помощью гиалуронатов. Упругость синовиальной жидкости у пациентов, получавших гиалуронаты, была повышена как относительно первоначальных показателей (до лечения), так и относительно пациентов, перенесших пункцию сустава. Повышенная упругость наблюдалась в течение одной недели после инъекций; к этому времени экзогенное вещество уже должно было вывестись из суставной сумки. Этот факт свидетельствует, что упругость синовиальной жидкости находится в положительной зависимости как от концентрации гиалуроновой кислоты, так и от молекулярной массы молекулы.

Основными характеристиками вязкоупругих свойств раствора гиалуроновой кислоты являются модуль упругости, или модуль накопления (G'), и модуль вязкости, или модуль потерь (G''). В первую очередь при патологии сустава снижаются эластические свойства (модуль упругости), поэтому пациент может хорошо переносить только небольшие нагрузки. Происходит также повышение частоты пересечения кривых модуля упругости и модуля вязкости, то есть момента, когда свойства синовиальной жидкости изменяются с преимущественно вязких на преимущественно упругие.

В статье Е.А. Balazs (1974) приведены данные о точке пересечения модулей у людей разных возрастов (табл. 1), которая показывает, что с возрастом даже у здоровых происходит некоторое увеличение значения точки пересечения модулей.

На рис. (А. Madkhali и соавт., 2016) изображена зависимость модуля вязкости и модуля упругости синовиальной жидкости здоровых добровольцев, пациентов с воспалительно-дегенеративными заболеваниями суставов, а также модуля вязкости и упругости раствора гиалуроновой кислоты от нагрузки. Обнаружено, что синовиальная жидкость здоровых добровольцев характеризуется высоким модулем вязкости при малой нагрузке (0,5 Гц) и высоким модулем упругости при большой нагрузке (2,5 Гц). Частоты 0,5 Гц и 2,5 Гц были выбраны не случайно, так как в модельных системах они отражают нагрузку на сустав при ходьбе (0,5 Гц) и при беге (2,5 Гц).

Исходя из этих данных, для обеспечения оптимальной эффективности препарата гиалуроновой кислоты в суставе необходимо, чтобы перекрест кривых модуля вязкости (G'') и модуля упругости (G') происходил в диапазоне частоты от 0,5 Гц до 2,5 Гц.

Современными средствами для замещения синовиальной жидкости в суставах являются Рипарт и Рипарт Лонг, производимые на основе гиалуроновой кислоты по запатентованной швейцарской технологии в России. Они производятся методом бактериальной ферментации *Streptococcus equi* и *Streptococcus zooepidemicus*. Уникальная технология производства позволила сократить время приготовления раствора с 24 часов до 30 минут, время стерилизации с 60 до 30 минут, а также производить двойную ультрафильтрацию через фильтр с диаметром пор 5 мкм, что в свою очередь позволило сократить длительность повреждающего термического воздействия, добиться полной денатурации гиалуронидазы и лучшей очистки продукта от белковых включений. В конечном итоге удалось снизить риск содержания бактериальных эндотоксинов, полностью очистить раствор от гиалуронидазы, повысить однородность, снизить вариативность вязкоэластических характеристик

средства для замещения синовиальной жидкости от серии к серии, а также сохранить его молекулярную массу. Молекулярная масса Рипарт и Рипарт Лонг составляет не менее 3 млн Да, данный показатель является уникальным для средств, полученных процессом ферментации, и обеспечивает оптимальное взаимодействие с суставным хрящом пораженных ОА суставов.

В настоящее время общепризнанной является точка зрения, согласно которой гиалуронаты с максимально близкими к здоровой синовиальной жидкости человека свойствами обеспечивают наилучшую защиту суставного хряща. Синовиальная жидкость здорового человека характеризуется перекрестом кривых модуля вязкости (G') и модуля упругости (G'') в диапазоне частоты нагрузки 0,5–2,5 Гц и значением модуля упругости и модуля вязкости не менее 5 Па при 0,5 Гц, не менее 7 Па при 1 Гц. Данные, приведенные в табл. 2, наглядно показывают, что Рипарт и Рипарт Лонг полностью соответствуют вышеуказанным критериям.

Также немаловажным преимуществом Рипарт и Рипарт Лонг является то, что существует большой ассортимент форм выпуска: 2 дозировки 10 мг/мл (Рипарт) и 20 мг/мл (Рипарт Лонг), каждая дозировка в трех формах выпуска: 1, 2 и 3 мл, чего нет практически ни у одного производителя данной продукции. Основываясь на опыте применения Рипарт и Рипарт Лонг, необходимо особо отметить, что не зафиксировано практически ни одного случая воспалительных осложнений в суставах после введения, что говорит о высоком профиле безопасности. Все приведенные выше данные позволяют с уверенностью утверждать, что Рипарт и Рипарт Лонг являются одними из наиболее безопасных и эффективных производных гиалуроновой кислоты в лечении ОА. ■

Литература

- Altman R. D. Status of hyaluronan supplementation therapy in osteoarthritis // Curr Rheumatol Rep. 2003; 5: 7–14.
- Balazs E. A., Denlinger J. L. Clinical uses of hyaluronan // Ciba Found Symp. 1989; 143: 265–275.
- Fraser J. R., Laurent T. C., Laurent U. B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover // J Intern Med. 1997; 242: 27–33.
- Balazs E. A., Denlinger J. L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis // J Rheumatol Suppl. 1993; 39: 3–9.
- Pasquali Ronchetti I., Guerra D., Taparelli F. et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) osteoarthritis // Rheumatology. 2001; 40: 158–169.
- Weiss C., Band P. Musculoskeletal applications of hyaluronan and hylan. Potential uses in the foot and ankle // Clin Podiatr Med Surg. 1995; 12: 497–517.
- Wobig M., Dickhut A., Maier R., Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee // Clin Ther. 1998; 20: 410–423.
- Altman R. D., Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group [published correction appears in J Rheumatol. 1999; 26: 1216] // J Rheumatol. 1998; 25: 2203–2212.

(nqa)

РИПАРТ®

Средство для замещения синовиальной жидкости

РАДОСТЬ
ЗДОРОВОГО
ДВИЖЕНИЯ

Выпускается в шприцах, содержащих 1, 2 и 3 мл 1% (Рипарт®) или 2% (Рипарт® Лонг) раствора гиалуроната натрия, РУ № РЗН 2017/6607 от 12.03.2018
Производится по технологии компании «Varennatech AG», Швейцария.
Производитель: ООО «Ингал», Россия.
Адрес: 127051, Москва, Цветной бульвар, д. 28, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 135 09 55
E-mail: info@ingal-med.ru
За более подробной информацией обращайтесь на сайт: www.ripart.store
ИНФОРМАЦИЯ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Соответствует
составу
синовиальной
жидкости человека

Наличие формы
с пролонгированным
действием – Рипарт® Лонг

Удобный выбор форм
и дозировок для разных
типов суставов и их повреждений

100% контроль состава и качества
изделия, выпускаемого по швейцарской
технологии в соответствии
с международным стандартом (GMP)



на правах рекламы

Опыт применения нового европейского хондропротектора у пациентов с остеоартрозом 1–2 стадии в общей врачебной практике

Т. Н. Каргаева, кандидат медицинских наук

ГБУЗ ГП № 218, Москва

Резюме. Оценена эффективность нового европейского хондропротектора в комбинированной терапии остеоартроза (ОА) различной локализации I–II стадии. В исследование были включены 358 больных с ОА коленных и тазобедренных суставов, а также полиостеоартрозом. Согласно данным исследования у всех пациентов наблюдалось уменьшение выраженности боли, снижение потребности в обезболивающих препаратах, повышение функциональной активности и качества жизни. Препарат хорошо переносится, и пациенты продемонстрировали высокую приверженность к лечению.

Ключевые слова: остеоартроз, полиостеоартроз, суставной хрящ, хондропротекторы, гидролизированный коллаген II типа, хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат, гиалуроновая кислота, экстракт корня имбиря.

Experience of applying a new European chondroprotector in patients with stage 1–2 osteoarthritis in general medical practice

T. N. Kargaeva

Abstract. The effectiveness of the new European chondroprotector in combined therapy in the 1–2 stage of osteoarthritis (OA) of different localization was estimated. The study included 358 patients with knee and hip joint OA, as well as polyosteoarthritis. According to the study, all patients experienced a decrease in the severity of pain, a decrease in need for analgesics, an increase in functional activity and improvement in the quality of life. The drug is well tolerated, and patients demonstrated high adherence to treatment.

Keywords: osteoarthritis, polyarthrititis, articular cartilage, chondroprotectors, hydrolyzed type II collagen, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, hyaluronic acid, ginger root extract.

Остеоартроз (ОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом [1]. Поражение хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, капсулы, связок и периапартулярных мышц является основой данной патологии [2]. В англоязычной литературе обычно используется название заболевания «остеоартрит» (osteoarthritis), которое подчеркивает роль воспаления в развитии заболевания [3].

ОА является наиболее частым заболеванием суставов. На долю ОА приходится 60–70% всех заболеваний суставов, артрозом болеют 10–20% населения [4]. При этом доля пациентов с ОА неуклонно растет, предполагается, что к 2020 г. ОА станет четвертой причиной инвалидности [5]. ОА представляет серьезную социально-экономическую проблему,

так как значительно ухудшает качество жизни больных. ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, уступая в этом только ишемической болезни сердца.

При ОА происходит нарушение устойчивости суставного хряща к механической нагрузке. Баланс обмена хрящевой ткани смещается в сторону усиления кatabолических процессов. Изменения суставного хряща способствуют ухудшению его биомеханических свойств, что отрицательно влияет на подлежащую костную ткань, вызывая нарушение обменных процессов, повышение внутрисуставного давления, развитие субхондрального склероза и остеофитоза. С деполимеризацией гиалуроновой кислоты (ГК) связывают ухудшение вязко-эластических свойств синовиальной жидкости при ОА [6].

Согласно современной классификации препаратов, используемых в лечении ОА [7], их подразделяют на следующие группы:

1) симптом-модифицирующие препараты быстрого действия (НПВС, ацетаминофен, опиоидные анальгетики, кортикостероиды, миорелаксан-

ты и др.). Эти препараты купируют основные клинические симптомы, такие как боль и воспаление;

2) структурно-модифицирующие препараты замедленного действия, или хондропротекторы.

Эти препараты обладают хондромодифицирующим действием. Они способны оказывать влияние на воспаление и метаболические процессы в хрящевой ткани и, таким образом, — предупреждать дегградацию суставного хряща.

Среди структурно-модифицирующих препаратов, применяемых для лечения ОА, наибольшая доказательная база имеется для хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата, уровень доказательности 1А [8].

Другим веществом с доказанным хондропротективным действием является ГК. Она играет ряд ключевых ролей в трофике хряща и, улучшая свойства синовиальной жидкости, облегчает скольжение суставных поверхностей [1, 9].

Также известно, что прием коллагена II типа увеличивает подвижность суставов, уменьшает выраженность болевого синдрома у больных остеоартритом [10].

В связи с этим представляется интересным изучить эффективность хондропротекторных препаратов, содержащих в своем составе коллаген II, хондроитин, глюкозамин и ГК при ОА различной локализации на начальных стадиях заболевания. Такой препарат недавно появился на российском фармацевтическом рынке и называется Флексинovo.

Флексинovo — хондропротектор европейского производства, который содержит комбинацию структурно-модифицирующих компонентов замедленного действия, чья эффективность подтверждена с позиций доказательной медицины. Действующие вещества (мг): гидролизированный коллаген II типа — 300,0; хондроитина сульфат (в том числе 200 мг из акулы) — 240,0; глюкозамина сульфат из ракообразных (D-glucosamine sulfate 2 KCl) — 105,0; L-аскорбиновая кислота (витамин С) — 40,0; гиалуроновая кислота (Nutrihyl) — 24,0; экстракт корня имбиря (*Zingiber officinalis*) — 10,0.

Задачи исследования

- 1) Оценить эффективность лечения остеоартроза различной локализации I–II стадии хондропротектором Флексинovo.
- 2) Оценить безопасность и переносимость терапии Флексинovo у больных остеоартрозом различной локализации I–II стадии.

Целью данного исследования было изучение возможностей терапии хондропротекторами пациентов, страдающих остеоартрозом различной локализации I–II стадии.

Материал и методы

В исследование были включены 358 больных ОА различной локализации I–II стадии.

Критерии включения:

- 1) наличие одного из следующих симптомов:
 - боль и крепитация в коленных суставах;
 - утренняя скованность ≤ 30 мин;
- 2) наличие болевого синдрома, требующего медикаментозной терапии (40 мм и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ));
- 3) длительность суставного синдрома не более 10 лет.

Критерии исключения:

- высокая воспалительная активность;
- достоверные признаки иного ревматического заболевания;
- наличие язвы слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- тяжелая сопутствующая патология.



Рис. 1. Распределение выборки пациентов исследования по типу заболевания

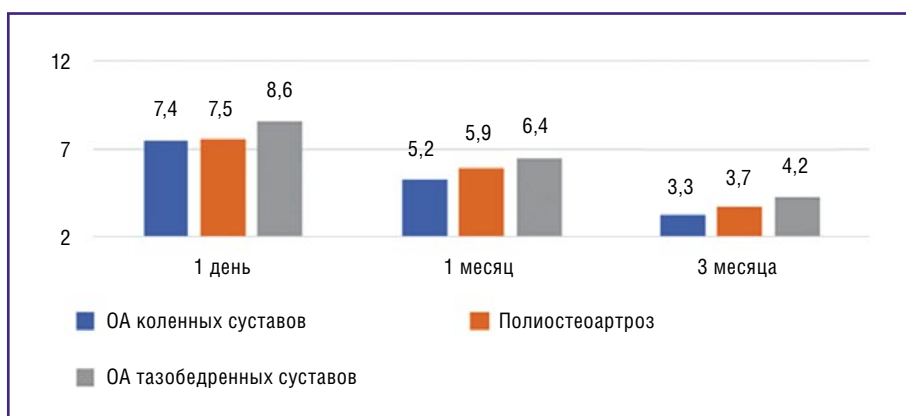


Рис. 2. Индекс боли по ВАШ при движении

С учетом вышеизложенных критериев в исследование включено 358 пациентов. Из них ОА коленных суставов имели 210 (59%) больных, полиостеоартроз — 97 (27%) больных и ОА тазобедренных суставов — 51 (14%) пациент (рис. 1).

Средний возраст пациентов составил $54,5 \pm 2,02$ года. Длительность заболевания была в среднем $6,7 \pm 1,24$ года.

Диагноз ОА устанавливался согласно критериям Альтмана (1991 г.). Для определения рентгенологической стадии артроза использовали классификацию Келлгрена и Лоурсена (1957 г.).

Все 358 больных получили комплексную терапию, включающую симптом-модифицирующие препараты быстрого действия (парацетамол/НПВС). В качестве структурно-модифицирующего препарата замедленного действия пациенты получали Флексинovo по 1 таблетке в день на протяжении 3 месяцев. Эффективность терапии оценивалась по динамике боли в суставах по ВАШ, функциональному индексу тяжести Лекена на протяжении 3 месяцев. Дополнительно оценивалось количество пациентов, полностью

отказавшихся от приема обезболивающих препаратов.

Результаты исследования

Начиная с 1-го месяца лечения больные всех трех групп стали отмечать уменьшение боли и других клинических признаков заболевания, но достоверно более значимые изменения показателей наблюдались в 1-й группе.

При анализе полученных результатов лечения в группе больных с ОА коленных суставов, получавших Флексинovo по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 3 месяцев, отмечается уменьшение боли при движении по ВАШ к 3-му месяцу наблюдения с $7,44 \pm 1,51$ до $3,3 \pm 0,96$. В этой же группе наблюдалось значительное уменьшение боли в покое по ВАШ с $3,44 \pm 0,74$ до $1,12 \pm 0,31$. Функциональный индекс Лекена в этой группе пациентов уменьшился с $6,6 \pm 1,19$ до $4,35 \pm 0,49$.

Во 2-й группе больных с полиостеоартрозом также отмечалась положительная динамика: уменьшение боли при движении по ВАШ с $7,52 \pm 3,7$ до $3,7 \pm 0,96$ к 3-му месяцу наблюдений. В покое боль во 2-й группе уменьшилась с $3,37 \pm 0,81$ до $1,41 \pm 0,54$. Функциональный индекс

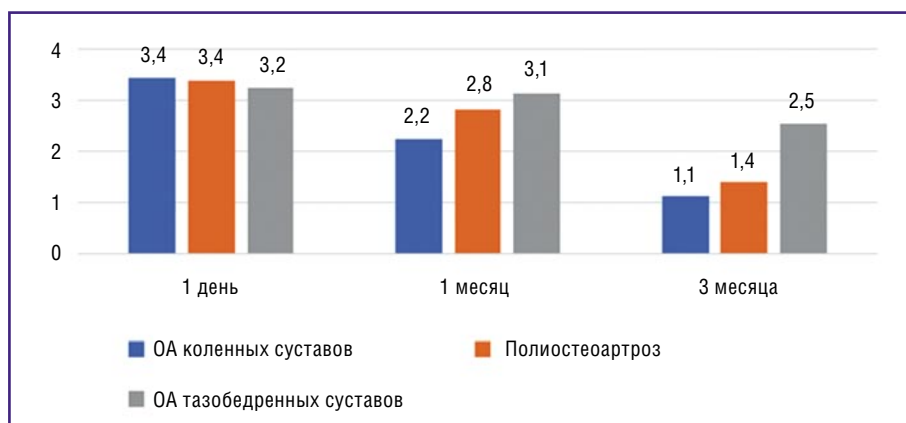


Рис. 3. Индекс боли по ВАШ в покое

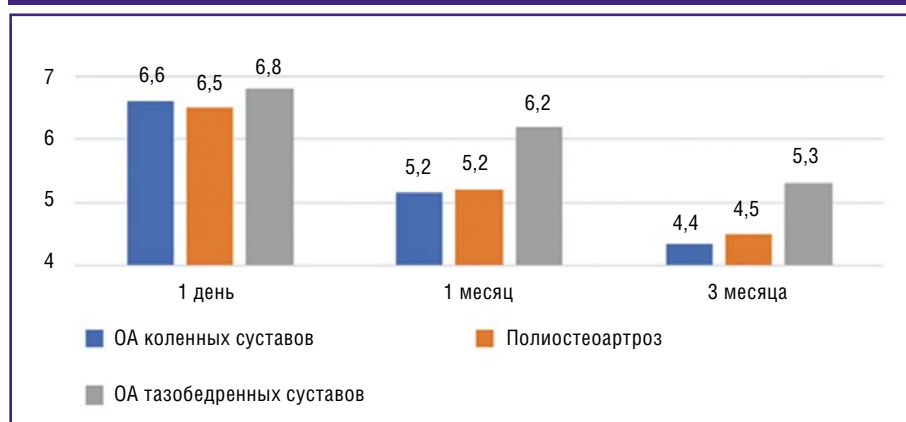


Рис. 4. Функциональный индекс Лекена

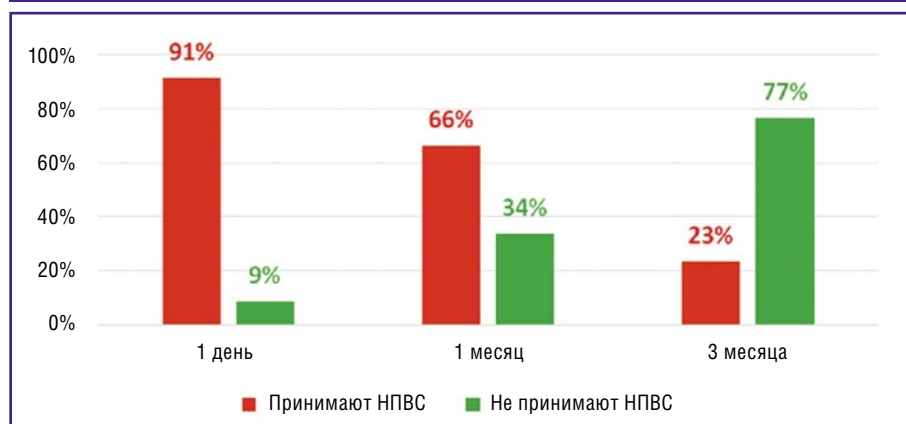


Рис. 5. Изменение доли пациентов, принимающих НПВС, на фоне приема Флексиново

Лекена в этой группе пациентов уменьшился с $6,5 \pm 1,36$ до $4,5 \pm 0,51$.

В 3-й группе больных с ОА тазобедренных суставов индекс боли при движении уменьшился с $8,6 \pm 1,37$ до $4,24 \pm 0,98$, а индекс боли в покое с $3,44 \pm 0,72$ до $2,5 \pm 0,81$ к 3-му месяцу наблюдения. При этом функциональный индекс Лекена также уменьшился с $6,8 \pm 1,23$ до $5,3 \pm 0,81$.

Таким образом, во всех трех группах через 3 месяца лечения наблюда-

лось значительное снижение индекса боли по ВАШ при движении (рис. 2) и в покое (рис. 3).

Индекс Лекена после трех недель приема Флексиново уменьшился во всех трех группах, однако наиболее значимое снижение этого показателя было отмечено в группе ОА коленных суставов (рис. 4).

Флексиново позволил уменьшить или полностью отменить прием традиционных анальгетиков у пациентов всех трех групп.

Через 3 месяца после начала терапии 23% пациентов принимали анальгетики по требованию, а 77% пациентов полностью отказались от приема обезболивающих препаратов (рис. 5).

Препарат переносился хорошо. Пациенты продемонстрировали высокую приверженность к терапии. Побочных эффектов при приеме Флексиново выявлено не было.

Выводы

1. Применение Флексиново по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 месяцев в комплексной терапии пациентов с ОА коленных суставов, ОА тазобедренных суставов и полиостеоартрозе уменьшает выраженность болей, потребность в обезболивающих препаратах. Повышает функциональную активность и качество жизни больных.
2. Флексиново хорошо переносится. Применение Флексиново по 1 таблетке 1 раз в день в течение трех месяцев является безопасным в плане развития побочных эффектов. Таким образом, полученные данные подтверждают эффективность Флексиново в комплексной терапии ОА крупных суставов и целесообразность его применения в общей врачебной практике. ■

Литература

1. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 573–588.
2. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care // Ann Rheum Dis. 2001; 60; 91–97.
3. Хитров Н.А. Многоликость и коморбидность остеоартроза: пути лечения // Медицинский совет. 2014. № 10. С. 3–6.
4. Светлова М.С. Подходы к лечению остеоартроза коленных суставах на ранних стадиях заболевания // Медицинский совет. 2012. № 2. С. 3–9.
5. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования // Науч.-практич. ревмат. 2009; 1: 11–17.
6. Ананьева Л.П. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях // Consilium medicum. 2002. Т. 4. № 8. С. 416–425.
7. Чичасова Н.В. Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации // Лечащий Врач. 2014. № 7. С. 2–7.
8. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann Rheum Dis. 2003; 62: 1145–1155.
9. Лучихина Л.В. Артроз. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: Медицинская энциклопедия. 2001. 139 с.
10. Trentham D. E., Dinesius-Trentham R. A., Orav E. J. et al. Full text of Harvard study effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis // Science. 1993. Vol. 261. P. 1727–1730.

БОЛИТ? ХРУСТИТ?

ПОЗАБОТЬТЕСЬ О СУСТАВАХ С



WWW.FLEXINOVO.RU

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Показания к назначению статинов при сахарном диабете*

Таблица

Пациенты с СД очень высокого ССР	Пациенты с СД очень высокого ССР	Пациенты с СД высокого ССР	Пациенты с СД высокого ССР	Пациенты с СД высокого ССР
СД 2 типа в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек и при их отсутствии, но при наличии одного или более ФР или при поражении органов-мишеней	СД 1 типа в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, или при поражении органов-мишеней	СД 2 типа при отсутствии ССЗ, заболеваний почек или ФР: назначение статинов всем пациентам в возрасте 18 лет и старше	СД 1 типа при отсутствии ССЗ и заболеваний почек, но с ФР и микрососудистыми осложнениями: всем пациентам в возрасте от 18 лет и старше	СД 1 типа при отсутствии ССЗ, заболеваний почек, ФР и микрососудистых осложнений: всем пациентам в возрасте 40 лет и старше
- Аторвастатин 40–80 мг/сут - Цель: ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л - Неопределенно долго - При уровне ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л — 20 мг/сут	- Аторвастатин 40–80 мг/сут - Цель: уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л - Неопределенно долго - При уровне ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л — 20 мг/сут	- Аторвастатин 20–80 мг/сут - Цель: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л - Неопределенно долго	- Аторвастатин 20–80 мг/сут - Цель: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л - Неопределенно долго	- Аторвастатин 20–80 мг/сут - Цель: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л - Неопределенно долго

Примечание: СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФР — фактор риска, ХС ЛПНП — уровень холестерина липопротеинов низкой плотности.

* Л. В. Кондратьева. Статины — обязательный компонент терапии сахарного диабета 2-го типа // Лечащий Врач. 2013. № 3.

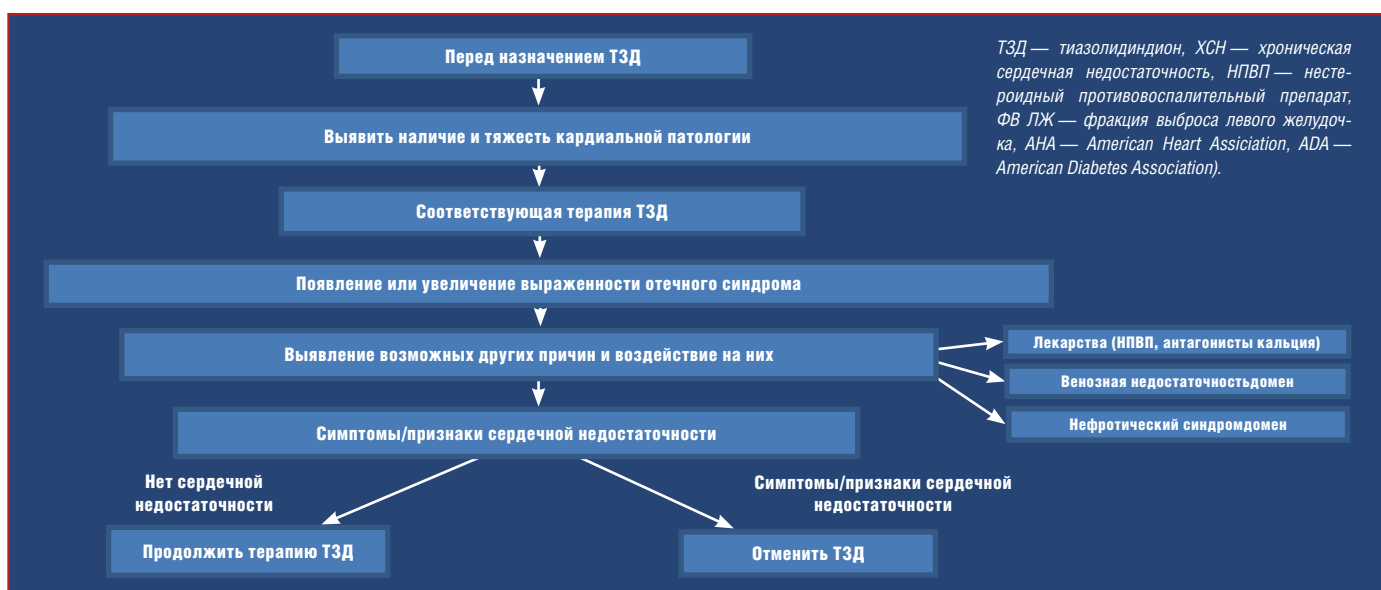


Рис. Рекомендации АНА/АДА (2003 г.) по применению ТЗД при ХСН, часть 1 (Ан. А. Александров, С. С. Кухаренко, М. Н. Ядрихинская, О. А. Шацкая, Е. Н. Дроздова. Тиазолидиндионы: «герои нашего времени» // Лечащий Врач. 2012. № 11)



Рис. Рекомендации АНА/АДА (2003 г.) по применению ТЗД при ХСН, часть 2 (Ан. А. Александров, С. С. Кухаренко, М. Н. Ядрихинская, О. А. Шацкая, Е. Н. Дроздова. Тиазолидиндионы: «герои нашего времени» // Лечащий Врач. 2012. № 11)

Основные принципы и положения:

Строго рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических способов лечения

- Основные положения:
- Информация/обучение
 - Снижение веса при его повышении
 - Программы упражнений (аэробика, с нагрузкой)

Шаг 1: начальное лечение

- Парацетамол регулярно или
- Постоянно SYSADOA: назначить ХС или ГС ± парацетамол по потребности

При сохранении симптомов

- НПВП местно или
- Местно капсаицин

Направление к ортопеду/физиотерапевту (если необходимо для коррекции оси)

- Наколенники
- Стельки

- Приспособления для ходьбы
- Тепловые процедуры
- Мануальная терапия
- Иглоукалывание и пр.

Рис. Алгоритм ведения больных ОА ESCEO 2014 (Н. В. Чичасова. Проблемы лечения боли при остеоартрозе: место нимесулида // Лечащий Врач. 2015. № 7)

Шаг 2: современные фармакологические методы лечения больных с персистирующей болью**Прерывисто или постоянно системно НПВП**

ЖКТ риск N
нсНПВП + ИПП
сНПВП
(обсудить ИПП)

ЖКТ риск повышен*
сНПВП + ИПП
Избегать нсНПВП

Повышен риск СС
Предпочтителен напроксен
Избегать высоких доз
диклофенака и ибупрофена,
осторожно другие нсНПВП
Избегать сНПВП

Повышен ренальный риск
Избегать НПВП**

* Включая использование низких доз ацетилсалициловой кислоты

** При клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин, в других случаях использовать НПВП осторожно.

При сохранении симптоматики

- Внутрисуставно гиалуронаты
- Внутрисуставно ГК

Шаг 3: последние фармакологические методы

- Кратковременно слабые опиоиды
- Дулоксетин

Шаг 4: ведение поздней стадии ОА и хирургия

При тяжелых болях и плохом качестве жизни

Хирургическое лечение

При противопоказаниях — опиоидные анальгетики

Рис. Алгоритм ведения больных ОА (Н. В. Чичасова. Проблемы лечения боли при остеоартрозе: место нимесулида // Лечащий Врач. 2015. № 7)

Частота повреждений слизистой ЖКТ, выявленных при ЭГДС в Институте ревматологии РАМН за период 2000–2005 гг. (данные А. Е. Каратеева)*

Таблица

Препарат	Число больных	Частота патологии ЖКТ (% от общего числа больных)	
		Единичные эрозии	Множественные эрозии + язва
Неселективные НПВП			
Диклофенак	3088	13,6	17,5
Индометацин	401	14,5	17,7
Пироксикам	199	13,1	19,1
Ибупрофен	120	21,7	19,2
Селективные ингибиторы ЦОГ-2			
Нимесулиды	263	11,0	9,9
Мелоксикам	213	13,5	11,3
Целебрекс	145	6,3	7,3

* Н. В. Чичасова. Проблемы лечения боли при остеоартрозе: место нимесулида // Лечащий Врач. 2015. № 7.

Гипопаратиреоз

в детском и подростковом возрасте

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

П. Н. Владимирова

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

Резюме. В статье рассмотрены современные данные о этиологии, патогенезе, клинике, генетической диагностике гипопаратиреоза у детей-подростков. Описаны синдромы, протекающие с клиникой этого заболевания. Представлены методы обследования и современные рекомендации по лечению.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, паратгормон, гипокальциемия, тетания, генетическая диагностика, витамин D, дети, подростки.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 6, 2018 г.

Hypoparathyroidism in children and adolescents (part 2)

V. V. Smirnov, P. N. Vladimirova

Abstract. The article considers modern data on etiology, pathogenesis, clinical picture, genetic diagnostics of hypoparathyroidism in adolescents and children. The syndromes flowing with the clinical picture of this disease are described. The methods of examination and modern recommendations for treatment are presented.

Keywords: hypoparathyroidism, parathyroid hormone, hypocalcemia, tetany, genetic diagnostics, vitamin D, children, adolescents.

Синдром MELAS

Синдром MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes — митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз и инсультоподобные эпизоды). Наследуется по материнской линии, хотя часты спорадические случаи. Семьи с большим числом больных не описаны. В 80–90% случаев выявляются точечные мутации в 3243-м нуклеотиде гена лейциновой транспортной РНК митохондрий [20].

Заболевание системное, начинается в детстве после нормального периода раннего развития. Больные низкорослы, страдают повторными инсультоподобными эпизодами в виде гемипареза, гемипарезии или корковой слепоты. Характерны повторные рвоты, тугоухость. У части больных возникают фокальные или генерализованные припадки, миоклоническая эпилепсия. В тяжелых случаях развивается деменция и глубокая инвалидизация. Больные нередко умирают, не достигнув 20 лет. Основным

биохимическим признаком митохондриальной патологии являются лактатацидоз с повышением уровня молочной и пировиноградной кислот в крови и ликворе, ацидурия [21].

У некоторых больных с такой же мутацией имелись только сахарный диабет и тугоухость. Выявление мутации позволяет уточнить диагноз. Для исследования используют лейкоциты или мышечную ткань.

Синдром Кернса–Сейра

Синдром Кернса–Сейра — митохондриальное заболевание, проявляющееся птозом, офтальмоплегией, пигментным ретинитом, атаксией, нарушением сердечного ритма. При молекулярно-генетических исследованиях были обнаружены делеции мтДНК. Большинство случаев заболевания носят спорадический характер. Дебют заболевания начинается в возрасте от 4 до 18 лет [22].

Лица мужского и женского пола болеют приблизительно с одинаковой частотой.

Офтальмоплегия сочетается с двусторонним симметричным частичным птозом. Миопатический синдром в типичных случаях имеет нисходящий

характер (лицо — плечо — туловище — нижние конечности), однако генерализация процесса необязательна. Слабость мимических мышц в сочетании с птозом и офтальмоплегией придает лицу маскообразное выражение. Слабость мышц гортани и глотки нарушает тембр голоса, вызывает поперхивание при еде и утомление при длительной речи.

Возможно развитие нейросенсорной глухоты, мозжечковой атаксии с интенционным тремором, нистагмом, гиперкинетического синдрома, костно-суставных деформаций. У больных может быть нарушение психических функций, выраженное в различной степени.

Эндокринные расстройства отличаются разнообразием: сахарный диабет, гипогонадизм, гинекомастия, гипоПТ. Частым симптомом, особенно при дебюте заболевания в раннем детском возрасте, является низкорослость.

Клиническая гетерогенность синдрома дает основание выделять полный и неполный варианты. Полный вариант включает большинство вышеописанных симптомов. При неполном наиболее характерным

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

является сочетание прогрессирующей наружной офтальмоплегии, миопатического симптомокомплекса и одного из упомянутых выше облигатных признаков.

Гистохимические и ультраструктурные изменения мышечных волокон в виде феномена рваных красных волокон (RRF) являются важным критерием митохондриальной патологии.

Гипомагниемия

Нарушение магниевого гомеостаза ведет к развитию магнидефицитных состояний, которые обнаружены при многих распространенных заболеваниях (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, синдром хронической усталости, алкоголизм, психические и неврологические заболевания и др.), при стрессе, при воздействии некоторых внешнесредовых факторов или лекарственных средств. Алиментарный дефицит магния сам по себе встречается не часто, также как и функциональный гипопаратиреоз, вызванный недостатком магния.

Наследственные гипомагниемии обусловлены мутациями генов, продукты которых либо непосредственно участвуют в транспорте магния, либо, контролируя транспорт одновалентных катионов, оказывают на него существенное влияние. Одним из таких генов заболевания является TRPM6, сцепленный с локусом 9q22.2 [4]. Его белковый продукт обеспечивает активный транспорт магния клетками кишечного эпителия.

Магний необходим для секреции ПТГ паращитовидными железами, и его истощение или избыток могут вызывать гипоПТГ и последующую гипокальциемию. Считается, что это связано с отсутствием или избытком магния, играющим роль в генерации неполного циклического АМФ в паращитовидных железах, мешающих синтезу и секреции ПТГ [23].

Поскольку у больных гипоПТГ сохраняется пассивный транспорт ионов магния, оральное введение большого количества магния может им помочь. Разработаны и другие пути введения магния пациентам (внутримышечное, внутривенное, назогастральное).

Остеопетроз

Остеопетроз (мраморная болезнь) — это описательный термин для группы редких наследственных болезней скелета, которые характеризуются повышением плотности костей, вследствие нарушения развития и функции остеокластов.

Заболевание является результатом нарушения развития функции остеокласта и мутаций как минимум в 10 генах (TNFSF11, CA2, CLCN7, OSTM1 и др.), которые были идентифицированы как причинные у человека и обнаруживались в 70% всех случаев остеопетроза [24].

Общая распространенность этих состояний недостаточно изучена. Заболеваемость аутосомно-рецессивным остеопетрозом (АРО) составляет 1:250 000 новорожденных, а аутосомно-доминантным (АДО) — 1:20 000.

Классический АРО характеризуется низким ростом, диффузным уплотнением костей скелета, повышенной хрупкостью их с тенденцией к патологическим переломам, компрессионными невропатиями, гипокальциемией с сопутствующими тетаническими судорогами и угрожающей жизни панцитопенией. Дебют заболевания у пациентов с АДО начинается в детском или подростковом возрасте с преимущественно костных симптомов, таких как переломы и остеомиелиты.

Псевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз (ПГПТ, наследственная остеодистрофия Олбрайта) — гетерогенная группа наследственных заболеваний костной системы, модулирующих гипопаратиреоз, связанный с клеточной резистентностью к ПТГ. Распространенность заболевания составляет 7,9 на 1 000 000 человек.

Данные о типе наследственной передачи противоречивы: Х-сцепленный доминантный, аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный типы. В большинстве случаев развитие наследственной остеодистрофии Олбрайта связано с мутациями в расположенном на хромосоме 20 локусе 20q13 гена GNAS1, кодирующего белок Gsa, связанного с рецептором ПТГ [25]. Этот дефект блокирует активацию клеточной аденилатциклазы, катализирующей синтез цАМФ, нарушающей гормонально-рецепторное взаимодействие. Подобный фенотип выявлен и у больных с интерстициальной делецией длинного плеча хромосомы 2 локуса 2q37. Снижение или отсутствие биологического действия ПТГ стимулирует выработку его [26].

ПГПТ типа 1А

ПГПТ типа 1А связан с дефицитом гуанин-нуклеотид-связывающего белка (Gsa-белок). Пациенты гетерозиготны: одна аллель Gsa нормальная, другая — мутантна и продуцирует неактивный Gsa-белок или со слабой активностью. При этом ПТГ,

связываясь с рецепторами тканей-мишеней, не способен активизировать цАМФ и вызвать тканевой ответ. Вероятно, подобный механизм лежит в основе развития нечувствительности тканей других органов и эндокринных желез (гипофункция щитовидной железы в результате резистентности к тиреотропному гормону, нечувствительность гонад к лютеинизирующему гормону, костной ткани к соматотропному гормону, аденогипофиза к релизинг-гормонам, а также сниженный ответ печени на введение глюкагона). При данном типе патологии не наблюдается характерной для нормы повышенной экскреции цАМФ с мочой в ответ на экзогенное введение ПТГ [27]. Клинические проявления варьируются по выраженности и возрасту. Симптомы развиваются постепенно, и обычно не возникает подозрения на эту патологию у ребенка на первом году жизни.

Уровни кальция и фосфора могут оставаться в пределах нормы, особенно у детей первого года жизни. Заболевание диагностируется чаще в возрасте 5–10 лет. У больных наблюдаются низкий рост, коренастость, короткая шея, круглое лицо, ожирение, крылообразные складки на шее, брадидактилия, связанная с укорочением метакarpальных и метатарзальных костей (чаще укорочение IV и реже II пальцев). Характерны короткие, широкие фаланги, экзостозы, утолщение свода черепа. Встречается кальцификация мягких тканей, базальных ганглиев. Подобные отложения кальция могут выявляться уже при рождении. Часто дети отстают в интеллектуальном развитии. Возможно поражение других эндокринных желез: гипотиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет. Вследствие гипокальциемии развиваются катаракта и дефект эмали зубов. Помогает в диагностике ПГП типа 1А отсутствие клинического эффекта от парентерального введения ПТГ в виде подъема уровня кальция в крови и увеличения почечной экскреции фосфора с мочой (фосфатурический эффект).

При рентгенологическом исследовании костной системы обнаруживаются укорочение метакarpальных и метатарзальных костей, генерализованная деминерализация, утолщение костей свода черепа.

ПГПТ типа 1В

При ПГПТ типа 1В имеется дефект самого рецептора. Генетические и биохимические изменения у них наименее

выражены. Нормальная экспрессия Gsa-протеина в большинстве тканей. Тяжесть проявлений варьирует. Чаще встречается аутосомно-доминантная модель наследования с гаплотипом 20q13.3.

У больных отсутствует реакция почек на экзогенное введение ПТГ в виде увеличения экскреции цАМФ с мочой, однако, в отличие от ПГПТ типа 1А, уровень Gsa-белка в крови нормальный. В этих случаях костная система реагирует на избыток ПТГ — возникают субпериостальная резорбция, фиброзный остеит, эпифизарные пластинки расширены, неправильной формы. Возможна кистозно-фиброзная дисплазия костей. При этом подтипе наименее выражен симптомокомплекс наследственной остеодистрофии Олбрайта. Женщины поражаются чаще мужчин.

Необходимо иметь в виду возможность скрытого носительства патологии. Поэтому рекомендуется клиническое (выявление субклинического течения болезни) и биохимическое обследование (определение уровней кальция, фосфора, ПТГ крови) предполагаемых носителей заболевания.

ПГПТ типа 1С

ПГПТ типа 1С некоторые авторы отождествляют с псевдогипопаратиреозом, описанным F. Albright в 1942 г. [28]. Клиническая картина сходна с гипоПТ, однако уровни кальция, фосфора в крови и моче остаются в пределах нормы. Показатели ПТГ и Gsa-белка в крови также сохраняются на нормальном уровне. У некоторых больных с ПГПТ типа 1С обнаруживаются делеции *de novo* на хромосоме 2. Не исключено, что этот вариант болезни является подтипом ПГПТ типа 1А.

ПГПТ типа 2

ПГПТ типа 2 клинически сходен с другими типами заболевания, однако имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Не исключено существование и аутосомно-доминантных форм патологии. Патогенез развития связан с внутриклеточной резистентностью к цАМФ. ПТГ при этом связывается с рецепторами и вызывает нормальную ответную реакцию клеток на ПТГ в виде увеличения экскреции цАМФ.

Внутриклеточная нечувствительность к цАМФ не позволяет реализовать действие ПТГ. При этом сохраняется нормальная реакция почек на экзогенное введение ПТГ в виде увеличения экскреции цАМФ с мочой.

Высказывается мнение, что ПГПТ типа 2 может быть связан с дефицитом витамина D.

Таким образом, выделенные типы ПГПТ клинически характеризуются пониженной чувствительностью органов-мишеней к ПТГ, однако различаются патогенетическими механизмами формирования нечувствительности тканей, которые обусловлены молекулярно-генетическими дефектами [29].

Клиника

В основе симптомокомплекса при гипоПТ лежит снижение ионизированного кальция, вызывающего повышение нервной и мышечной возбудимости, что приводит к судорожным сокращениям скелетной и гладкой мускулатуры.

Различают явную и латентную, острую и хроническую тетанию.

Симптомы гипоПТ могут варьировать от достаточно легких проявлений, таких как чувство онемения, скованности мышц, похолодание конечностей, дрожь и покалывание в кистях, пальцах, мимических мышцах, до тяжелых мышечных спазмов, тетании и генерализованных судорог [30].

Судороги мышц верхних конечностей вызываются преимущественным сокращением мышц-сгибателей. При тетании мышцы нижних конечностей превалирует тонус разгибателей конечности и подошвенных сгибателей. Судороги мышц лицевой мускулатуры характеризуются сжатием челюстей, опусканием углов рта, сдвинутыми бровями, полуопущенными веками (сардоническая улыбка или «рыбий рот»). Сведенные мышцы тверды, их с трудом удается расслабить.

При сокращении межреберных мышц и диафрагмы появляются боли в грудной клетке, расстройство дыхания, а при спазме коронарных артерий боли иррадируют в левые лопатку и руку.

Наиболее опасные проявления тетании у детей раннего возраста — это спазм мышц гортани и бронхов. На высоте приступа появляется одышка, общий цианоз, дыхание шумное, изо рта выделяется белая пена, что представляет угрозу для жизни больного [7].

Абдоминальный синдром (боли в животе) обуславливается тетанией мышц передней стенки живота и гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Боли внизу живота

у таких больных могут быть связаны со спазмом мочевого пузыря.

Мышечные судороги очень болезненны, при этом сознание пациента во время приступа тетании обычно сохранено. При легкой форме заболевания судороги возникают 1–2 раза в неделю, могут длиться минуты. При тяжелой форме возникают неоднократно за сутки и продолжаются несколько часов. Они появляются спонтанно или провоцируются внешними факторами (механическими, болевыми, термическими, электрическими). Спазм мускулатуры, как правило, сопровождается бледностью кожных покровов, сердцебиением, кишечными дисфункциями (тошнотой, рвотой, разжиженным стулом).

Вегетативные нарушения при гипопаратиреозе проявляются самыми разнообразными симптомами: повышенной потливостью, слезотечением, светобоязнью, конъюнктивитом, головокружениями, обмороками, снижением слуха, нарушением зрительной концентрации и сумеречного зрения, болями и нарушением сердечных сокращений, повышением чувствительности к резким звукам, шуму, громкой музыке.

При латентном течении заболевания спазмы мышц могут спровоцировать гиповитаминоз D, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону алкалоза, стресс, острые инфекции, интоксикации [19].

Повышенную нервно-рефлекторную возбудимость во внеприступном периоде можно выявить путем тестирования на симптомы Хвостека, Труссо, Вейса и Шлезингера.

Симптом Хвостека вызывается при поколачивании пальцем или молоточком в области выхода лицевого нерва (на 1 см вперед от козелка). Различают три степени ответа мышц лица на раздражение нерва: Хвостек I — сокращение мимической мускулатуры только в области угла рта; Хвостек II — сокращение только мышц угла рта и крыльев носа; Хвостек III — сокращение всех мимических мышц на стороне постукивания. У 15% здоровых людей с нормальным уровнем Са симптом Хвостека слабopоложительный.

Симптом Вейса — поколачивание у наружного края глазницы вызывает сокращение круговой мышцы орбиты и лобной мышцы.

Симптом Труссо — при наложении на плечо жгута или резиновой манжетки тонометра через 2–3 минуты появляется чувство онемения, парестезии,

вслед за этим происходит судорожное сокращение кисти в виде «руки акушера».

Симптом Шлезингера — тетания в разгибательных мышцах бедра с одновременной супинацией стопы при быстром сгибании ноги в тазобедренном суставе с выпрямленным коленным суставом.

При гипокальциемии повышается также болевая чувствительность нервов, надавливание на которые вызывает парестезии, распространяющиеся на области, иннервируемые ими. При тетании повышаются сухожильные рефлексы.

У детей старшего возраста проводят пробу с форсированным дыханием. Развивающийся при этом алкалоз снижает уровень ионизированного кальция в крови (при алкалозе усиливается связывание кальция с белками плазмы), что провоцирует вышеприведенные симптомы.

Хроническое течение гипоПТ приводит к трофическим нарушениям. Характерны сухость, шелушение и изменение пигментации кожи, исчерченность и ломкость ногтей, появление на коже пузырьков с серозным содержимым, экзема, грибковые заболевания. Волосы тонкие, редкие, секутся. Нередко отмечается нарушение роста волос, гнездное или полное облысение, раннее поседение. Особенно характерно полное выпадение бровей и ресниц. Повреждается ткань зубов, у детей в грудном возрасте нарушается формирование последовательности прорезывания зубов. Обнаруживаются множественные участки гипоплазии эмали и поперечная исчерченность зубов, способствующие развитию кариеса. Дети отстают в росте [31].

При длительном низком уровне Са в крови у пациентов изменяется психика, снижается память, интеллект. Многие пациенты жалуются на когнитивную дисфункцию, в частности на мозговую туман, усталость и легкую утомляемость.

При длительном гипоПТ возможно развитие катаракты, помутнение хрусталика со снижением остроты зрения и развитием слепоты [32, 33].

Осложнения гипопаратиреоза

Нарушение функции почек является наиболее распространенным осложнением, наблюдаемым у пациентов с гипоПТ. Это связано с возрастом пациента, продолжительностью забо-

левания и уровнем гиперкальциемии во время лечения. Отсутствие ПТГ приводит к неспособности почечных канальцев реабсорбировать кальций, приводя к гиперкальциурии и нефрокальцинозу. Неадекватное лечение гипоПТ препаратами витамина D и кальцием может привести к почечнокаменной болезни, поэтому необходим мониторинг экскреции почечного кальция. В одном из исследований (в течение 7 лет) было показано, что риск образования камней в почках и развития хронической почечной недостаточности были в 2–3 раза выше у взрослых пациентов с гипоПТ, чем у здоровых людей. То же самое отмечалось у детей [34].

Развитие ларингоспазма и бронхоспазма резко нарушает дыхание и представляет опасность для жизни больных гипоПТ, особенно детей раннего возраста.

Необратимый характер при гипопаратиреозе несут осложнения, обусловленные длительной недостаточностью кальция, — кальцификация тканей мозга и других органов.

Диагностика

Диагностика гипопаратиреоза основана на результатах внешнего осмотра больного, присутствия типичного анамнеза (перенесенные операции на щитовидной или паращитовидных железах, лучевая терапия радиоактивным йодом), симптомов повышенной нервно-мышечной возбудимости (судорожная готовность или приступы тонических судорог).

При гипоПТ уровень $\text{Ca}^{2+} < 1$ ммоль/л, а общего Са < 2 ммоль/л. Содержание в крови свободных ионов Ca^{2+} наиболее точно отражает функциональное состояние ПЩЖ. Нормальная концентрация в сыворотке крови ионизированного Са — 1,1–1,3 ммоль/л, а общего Са — 2,1–2,6 ммоль/л.

Гиперфосфатемия — $> 1,45$ ммоль/л. Исследование уровней магния и 25-гидроксивитамина D является обязательным перед постановкой гипоПТ!

Качественный анализ на содержание кальция в моче (кальциурия) по Сулковичу: основывается на визуальном определении помутнения, образующегося при смешивании пробы мочи (содержащей растворенные соли кальция) с реактивом Сулковича, в состав которого входит щавелевая кислота. При взаимодействии растворенных в моче солей кальция

со щавелевой кислотой образуется нерастворимый осадок (кристаллы щавелевокислого кальция), который визуально определяется как помутнение пробы. Степень помутнения и, следовательно, содержание кальция в исходной пробе мочи определяется визуально от «-» (полное отсутствие помутнения) до «++++» (очень сильное помутнение пробы). Результат определения кальция в моче при анализе по Сулковичу не дает точного результата, поэтому этот анализ используется в качестве скрининг-теста для ранней диагностики нарушений обмена кальция либо для контроля правильности подбора лечебной дозы витамина D с целью избежать передозировки.

У детей старшего возраста можно провести пробу с форсированным дыханием. Развивающийся при этом алкалоз снижает концентрацию ионизированного кальция, что провоцирует двигательную активность в случае латентной тетании.

При рентгенографии можно выявить остеосклероз, обызвествление реберных хрящей. Костно-денситометрические исследования позволяют количественно определить костные потери с оценкой МПКТ (повышенная плотность костей). Магнитно-резонансная томография выявляет отложение Са во внутренних органах, подкожной клетчатке, ганглиях головного мозга.

Кардиальными проявлениями гипокальциемии на электрокардиографии являются удлиненный интервал QT, изоэлектрический интервал ST при неизменном зубце T.

Дифференциальная диагностика

Рахит — заболевание детей грудного и раннего возраста с расстройством костеобразования и недостаточностью минерализации костей, ведущим патогенетическим звеном которого является дефицит витамина D и его активных метаболитов в период наиболее интенсивного роста организма. Ранние характерные изменения выявляются при рентгенографии в концевых участках длинных костей. Доказана также деминерализация диафиза. В крови гипокальциемия сочетается с гипофосфатемией, повышением щелочной фосфатазы и ПТГ.

Остеопороз — заболевание, при котором кости теряют свою прочность, становятся более хрупкими и могут легко ломаться.

В детском возрасте остеопения и остеопороз протекают скрытно и длительно не диагностируются. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что наибольшая частота переломов приходится на периоды ростовых скачков (возраст 5–7 и 12–14 лет) и при отставании накопления костной массы. Переломы костей при остеопорозе возникают даже при небольшой травме, подъеме тяжестей, тряской езде.

Установлено, что риск развития остеопороза у взрослых определяется состоянием кости в детском и подростковом возрасте.

Спазмофилия — своеобразное состояние детей раннего возраста, имеющих признаки рахита, обусловленное нарушением минерального обмена, гипофункцией паращитовидных желез, проявляющееся признаками повышенной нервно-мышечной возбудимости и склонностью к судорогам. Нарушения минерального обмена при спазмофилии выражены более резко, чем при рахите. Основные клинические проявления спазмофилии (спазмы и судороги) объясняются резким недостатком кальция и вызванной этим повышенной возбудимостью нервов. Дополнительными факторами, способствующими возникновению судорог, считают недостаток натрия и хлора, а также выраженный недостаток магния и повышенную концентрацию калия (так как натрий понижает возбудимость нервно-мышечной системы). Возникновение судорог можно объяснить и недостатком витамина B_1 .

Отличительной особенностью спазмофилии от гипопаратиреоза является наличие рахитических изменений костей у ребенка.

Эпилепсия — заболевания центральной системы, сопровождающееся судорожным синдромом. Судороги при эпилепсии сочетаются с потерей сознания, прикусыванием языка, отхождением пены изо рта, произвольным мочеиспусканием и дефекацией.

Гипогликемические судороги чаще характерны для сахарного диабета. Им предшествуют такие симптомы, как обильное потоотделение, постоянное чувство голода, ощущение покалывания губ и пальцев, бледность, сердцебиение, мелкая дрожь, мышечная слабость, головная боль, зевота, невозможность сосредоточиться, неадекватность поведения, галлюцинации. Глюкоза крови снижена. Судороги

быстро купируются после введения глюкозы.

Тяжелая гипокальциемия с повышением уровня фосфора в крови развивается при хронической почечной недостаточности в случаях сдвига кислотно-основного равновесия в сторону оснований.

Тетанию может провоцировать алкоголь, который возникает при длительной неукротимой рвоте или гипервентиляции. Ощелачивание крови способствует снижению количества ионизированного кальция.

Гипокальциемия может развиваться при синдроме мальабсорбции. У таких больных дефицит Са усугубляет снижение витамина D в крови. Дети отстают в физическом развитии. Имеются признаки гипополи- и авитаминоза.

Лечение

Острые проявления гипокальциемии — судорожный синдром, ларинго- и бронхоспазмы, потеря сознания, сердечная недостаточность — требуют urgentных лечебных манипуляций. У новорожденных это уровень общего кальция в сыворотке $< 1,88$ ммоль/л или свободного (ионизированного) $< 0,7$ ммоль/л.

Больному медленно (5 мин), строго внутривенно, струйно вводят 10% хлористый кальций 0,1 мл/кг или 10% глюконат кальция 0,3 мл/кг. В остальных случаях 10% раствор глюконата кальция 2–5 мг/мг внутривенно капельно (20–50 мг/кг кальция в сутки) в 0,9% растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы. Препараты кальция следует продолжать принимать внутрь по 115 мг/кг в сутки в 4–6 приемов, а в старшем возрасте по 50 мг/кг в сутки. Контроль за уровнем ионизированного Са и электрокардиография. При дефиците магния в раствор добавляется 25% раствор сульфата магния [35].

После купирования приступа тетании подбирается оптимальная доза кальция и витамина D [36].

Самыми часто употребляемыми препаратами Са являются карбонат кальция и цитрат кальция. Их назначают в дозе 1,5–3 г в сутки. У больных с низкой секрецией желудочной кислоты цитрат кальция является предпочтительным препаратом для лечения гипокальциемии, так как он легко абсорбируется без кислой среды в желудке. Карбонат кальция необходимо принимать с пищей, в отличие от цитрата кальция. При снижении магния в сыворотке назначают препа-

раты с данным микроэлементом (магния глицерофосфат, сернокислая магнезия), так как магний необходим для нормальной секреции ПТГ [8, 35].

Поддерживающая терапия направлена на повышение содержания кальция и снижение концентрации неорганического фосфора в сыворотке крови путем длительного пожизненного применения витамина D или его активных метаболитов. Среди последних уже в течение многих лет с успехом применяется альфакальцитриол и др. Начальная доза зависит от уровня Ca^{2+} : если его уровень $< 0,8$ ммоль/л — 1,0–1,5 мкг, при $> 0,8$ до 1,0 ммоль/л — 0,5–1,0 мкг/сут.

Целью терапии является поддержание уровня кальция в сыворотке крови в диапазоне 2,1–2,4 ммоль/л при нормализации кальция в моче для сведения к минимуму почечных осложнений (мочекаменная болезнь, дисфункция почек) и предотвращение отложений кальция в паренхиматозных органах.

После подбора индивидуальной адекватной дозы витамина D рекомендуется контроль уровня Са ежемесячно.

При гипоПТ назначается диета с повышенным содержанием кальция и обедненная фосфором. Ограничивают молочные продукты, содержащие много кальция и, особенно, фосфора.

Эти рекомендации приняты на первой международной конференции по гипопаратиреозу, проведенной во Флоренции в мае 2015 г., Европейским эндокринологическим сообществом (European society of endocrinology, ESE) и Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American association of clinical endocrinologists, AACE) [37, 38].

Относительно новым является заместительное лечение первичного гипоПТ синтетическим ПТГ. В США зарегистрирован рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон (rhPTH) 1–84 (Natpara). Препарат назначается больным в качестве дополнительной терапии при лечении гипопаратиреоза у лиц, у которых последний недостаточно контролируется кальцием, активным витамином D и магнием [39, 40]. В России этот препарат не зарегистрирован. ■

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболева-

- ний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
2. *Chen R. A., Goodman W. G.* Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology // *American journal of physiology — renal physiology*. 2004; 286 (6): 1005–1011. DOI: 10.1152/ajprenal.00013.2004.
 3. Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Дана. Пер. с англ. В. И. Кондора. М.: Медицина, 1987. 672 с.
 4. *Зиновьев В. Н., Иежица И. Н., Снасов А. А.* Гомеостаз магния: механизмы и наследственные нарушения // *Биомедицинская химия*. 2007, т. 53, вып. 6, с. 683–704.
 5. *Forman J. P., Giovannucci E., Holmes M. D.* et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension // *Hypertension*. 2007. Vol. 49. P. 1063–1069.
 6. Патолофизиология / Под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Г. В. Порядина. М., 2014.
 7. *Орлова Е. М., Созаева Л. С., Маказан Н. В.* Гипопаратиреоз у детей: клинические варианты, современная диагностика и лечение (лекция для врачей) // *Доктор.Ру*. 2014. Т. 11. № 99. С. 27–30.
 8. *Дедов И. И., Петеркова В. А.* Справочник детского эндокринолога. Литтерра, 2014. 528 с.
 9. *Li D., Opas E. E., Tuluc F., Metzger D. L., Hou C., Hakonarson H.* et al. Autosomal dominant hypoparathyroidism caused by germline mutation in GNA11: phenotypic and molecular characterization // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E177483.
 10. *Betterl C., Garelli S., Presotto F.* Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease // *Autoimmunity Reviews*. 2014. 13. 417–422.
 11. *Lima K., Abrahamsen T. G., Wolff A. B., Husebye E., Alimohammadi M., Kampe O.* et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome // *European Journal of Endocrinology*. 2011; 165 (2): 345–352. DOI: 10.1530/eje-10-1206.
 12. *Husebye E. S., Perheentupa J., Rautemaa R., Kämppe O.* Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J Intern Med*. 2009; 265 (5): 51429. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x12.
 13. *Garrahy A., Murphy M. S., Sheahan P.* Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy // *HeadNeck*. 2016, 38 (4): 613–619. DOI: 10.1002/hed.23937.
 14. *Stack B. C. Jr., Bimston D. N., Bodenner D. L., Brett E. M., Dralle H., Orloff L. A.* et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism — definitions and management // *Endocr Pract*. 2015, 21 (6): 674–685. DOI: 10.4158/ep14462.dsc.
 15. *Ду-Джорджу Donna M., McDonald-McGinn, Kathleen E., Sullivan, Bruno Marino, Nicole Philip, Ann Swillen, Jacob A. S.* et al. 22 q11.2 deletion syndrome // *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15071. DOI: 10.1038/nrdp.2015.71.
 16. *Yuichi Hayashi, Tetsuya Suwa, Takashi Inuzuka.* Intracranial Calcification in a Patient with HDR Syndrome and a GATA3 Mutation // *Intern Med*. 2013, 52: 161–162. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.8911.
 17. *Tony E. L. Jabbour, Tarek Aboursheid, Mohammad Baraa Keijo, Ismael Maksoud, Diana Alasmar.* Kenny-Caffey syndrome type 1 // *Avicenna Journal of Medicine*. Vol. 4, № 3. P. 74–76. DOI: 10.4103/2231-0770.133340.
 18. *Tsuyoshi Isojima, Koichiro Doi, Jun Mitsui, Yoichiro Oda, Etsuro Tokuihiro* et al. A recurrent de novo FAM111 A mutation causes Kenny–Caffey syndrome type 2 // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014, April, Vol. 29, № 4, p. 992–998. DOI: 10.1002/jbmr.2091.
 19. *Kalenahalli Jagadish Kumar, Halasahalli Chowdegowda Krishna Kumar, Vadambal Gopalakrishna Manjunath, Sangaraju Mamatha.* Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome // *Indian J Hum Genet*. 2013, Jul-Sep; 19 (3): 363–365. DOI: 10.4103/0971-6866.120814.
 20. *Студеникин В. М., Глоба О. В.* Митохондриальная патология у детей // *Лечащий Врач*. 2016, № 1, с. 32–35.
 21. *Iman S. Al-Gadi, Richard H. Haas, Marni J. Falk, Amy Goldstein, Shana E. McCormack.* Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease // *Journal of the Endocrine Society*. 2018, April, Vol. 2, Iss. 4. P. 361–373. DOI: 10.1210/js.2017-00434.
 22. *Shemesh A., Margolin E.* Kearns Sayre Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018, Jan.
 23. *Rude R. K., Oldham S. B., Singer F. R.* Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976, 5 (3): 209–224. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1976.tb01947.x.
 24. *Aguespack S. G. W., Koller D. L., White K. E., Fishburn T., Carn G., Buckwalter K. A.* et al. Chloride channel 7 (CLCN7) gene mutations and autosomal dominant osteopetrosis, Type II // *J Bone Min Res* 2003; 18: 1513–1518.
 25. *Phelan M. C., Rogers R. C., Clarkson K. B.* et al. Albright hereditary osteodystrophy and del (2) (q37.3) in four unrelated individuals // *Am J Med Genet*. 1995; 58: 1: 1–7.
 26. *Mantovani G., Spada A.* Mutations in the gs alpha gene causing hormone resistance // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 20 (4): 501–513.
 27. *Farfel Z., Brickman A. S., Kaslow H. R.* et al. Defect of Receptor–Cyclase Coupling Protein in Pseudohypoparathyroidism // *N Engl J Med*. 1980; 303 (5): 237–242. DOI: 10.1056/nejm198007313030501.
 28. *Albright F., Burnett C. H., Smith P. H., Parsons W.* Pseudoparathyroidism — an example of the Seabright-Bantam syndrome. Report of 3 cases // *Endocrinology*. 1942; 30: 922–993.
 29. *Маказан Н. В., Орлова Е. М., Карева М. А.* Псевдогипопаратиреоз // *Проблемы эндокринологии*. 2015, 3, с. 47–55. DOI: 10.14341/probl201561347–56.
 30. *Hadker N., Egan J., Sanders J., Lagast H., Clarke B. L.* Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study // *Endocr Pract*. 2014, 20 (7): 671–679. DOI: 10.4158/ep13328.or.
 31. *Allgrove J., Shaw N.* Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents Endocrine Development. NY: S. Karger Pub., 2009. P. 73–92.
 32. *Abate E. G., Clarke B. L.* Review of hypoparathyroidism // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7: 172. DOI: 10.3389/fendo.2016.00172.
 33. *Levy I., Licht C., Daneman A., Sochett E., Harrington J.* The impact of hypoparathyroidism treatment on the kidney in children: long term retrospective follow up study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015, 100 (11): 4106–4113. DOI: 10.1210/jc.2015-2257.
 34. *Ejigayehu G. Abate, Bart L. Clarke.* Review of Hypoparathyroidism Ejigayehu // *Front. Endocrinol*. 16 January 2017. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00172>.
 35. *Орлова Е. М.* Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопаратиреоза у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии*. 2014, 3, с. 69–74. DOI: 10.14341/probl201460369–74.
 36. *Heaney R. P.* Vitamin D in Health and Disease // *Clin J Am Sac Nephro*. 2008. 13: 1535–1541.
 37. *Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., Shoback D. M., Sitges-Serra A., van Biesen W.* et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults // *Eur J Endocrinol*. 2015, 173 (2): G1–20. DOI: 10.1530/eje-15-0628.
 38. *Garrahy A., Murphy M. S., Sheahan P.* Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy // *HeadNeck*. 2016, 38 (4): 613–619. DOI: 10.1002/hed.23937.
 39. *Gemma Marcucci, Giuseppe Della Pupa, Maria Luisa Brand.* Natpara for the treatment of hypoparathyroidism // *Expert opinion on biological therapy*. 2016. Vol. 16, № 11, 1417–1424. <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2016.1238455>.
 40. *Clarke B. L., Kay Berg J., Fox J., Cyran J. A., Lagast H.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1–84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study // *Clin Ther*. 2014, 36 (5): 722–736. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.04.001.

Клинико-диагностическое значение метода масс-спектрометрии микробных маркеров при рецидивирующем течении хронического фарингита

И. А. Снимщикова*, доктор медицинских наук, профессор

Б. В. Агафонов**, кандидат медицинских наук, профессор

А. В. Симонова**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Пчелякова***, кандидат экономических наук

А. В. Гострый****

* ФГБОУ ВО ОГУ им. И. С. Тургенева, Орел

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

*** ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

**** ГК Медицинский центр «XXI век», Москва

Резюме. Статья посвящена применению нового метода диагностики — масс-спектрометрии микробных маркеров при хроническом фарингите (ХФ) рецидивирующего течения. Данный метод основан на количественном определении маркеров микроорганизмов: жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов непосредственно в клиническом материале (мазке из зева) при ХФ. Технология позволяет определять по уровню микробных маркеров концентрацию 57 микроорганизмов в клиническом материале через три часа после его поступления в лабораторию.

Ключевые слова: хронический фарингит, новый метод диагностики, масс-спектрометрия, микробиота зева, клиническое значение.

Clinical – diagnostic value of the method of microbial markers mass spectrometry in patients with recurrent chronic pharyngitis

I. A. Snimshikova, B. V. Agafonov, A. V. Simonova, V. V. Pchelyakova, A. V. Gostryy

Abstract. The article covers the new method of diagnostics — microbial markers mass spectrometry in chronic pharyngitis (CPH) with recurrent course. This method is based on quantitative definition of microorganism markers: fatty acids, aldehydes, alcohols and sterols directly in the clinical material (throat smears) in CPH. The technology allows to define, by the level of microbial markers, concentration of 57 microorganisms in the clinical material, within 3 hours after it gets to the laboratory.

Keywords: chronic pharyngitis, a new diagnostic method, mass spectrometry, throat microbiota, clinical significance.

Хронический фарингит (ХФ) — социально значимая проблема: до 5% трудоспособного населения РФ и более 70% пациентов, обращающихся к оториноларингологам, страдают ХФ [1]. Жалобы на постоянные боли, першение в зеве, ощущение слизи, «комка в горле», длительный приступообразный кашель, нарушение сна беспокоят пациентов в течение многих лет. Лечение у оториноларингологов и иммунологов часто дает временный эффект, в связи с чем

у лиц с ХФ значительно снижено качество жизни [2].

В настоящее время основными этиологическими факторами при ХФ являются: *Streptococcus* группы А, С и G, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Moraxella catarrhalis*, *Candida* spp., грамотрицательные бактерии [3–5]. При обострении ХФ имеют значение вирусы (адено-, рино-, герпес-вирусы).

Лечение ХФ включает местные антисептики и анестетики, иммунотерапию (Имудон, Полиоксидоний, Ликопид, лизаты бактерий, др.), по показаниям применяется системная антибактериальная терапия. Однако комплексная

терапия в большом числе случаев оказывает временный эффект — рецидивирующее течение ХФ отмечается у более 40% пациентов [6].

Материалы и методы исследования

В настоящей работе впервые при ХФ рецидивирующего течения применили новый метод диагностики — масс-спектрометрию микробных маркеров (МСММ). Данный метод основан на количественном определении маркеров микроорганизмов: жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов непосредственно в клиническом материале (мазке из зева) при ХФ. Технология

¹ Контактная информация:
medlabnews@mail.ru

позволяет определять по уровню микробных маркеров концентрацию 57 микроорганизмов (10^5 клеток/грамм) в клиническом материале через три часа после его поступления в лабораторию [7, 8]. По содержанию маркеров далее, с помощью математических методов, производится пересчет их уровня на количество микробных клеток на грамм биоматериала.

По результатам проведенного исследования выдается заключение в виде таблицы, включающей следующие показатели: общее содержание микроорганизмов, суммарный уровень токсинов, содержание полезного вещества — плазмалогена, наличие (или отсутствие) 57 микроорганизмов и их концентрация. Проводится сравнение показателя пациента с нормативными значениями (повышение значения более чем в 2 раза считается значимым отклонением от нормы).

В зеве при ХФ с помощью МСММ определяли следующие микроорганизмы:

- кокки и бациллы (*Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*);
- анаэробы (*Bacteroides hypermegas*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* spp., *Blautia coccoides*, *Clostridium* spp. (группа *C. tetani*, *Clostridium difficile*, *Clostridium histolyticum*/Str. *pneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium ramosum*), *Eubacterium* spp., *Eggerthella lenta*, *Fusobacterium* spp./*Haemophilus* spp., *Lactobacillus* spp., *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, *Prevotella* spp., *Propionibacterium* spp. (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Propionibacterium jensenii*), *Ruminococcus* spp., *Veillonella* spp.);
- актинобактерии (*Actinomyces* spp., *Actinomyces viscosus*, *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium* spp., *Pseudonocardia* spp., *Rhodococcus* spp., *Streptomyces* spp., *Streptomyces farmamarensis*);
- энтеробактерии (семейство *Enterobacteriaceae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter mucosalis*);
- грамотрицательные палочки (*Alcaligenes* spp., *Kingella* spp., *Flavobacterium* spp., *Moraxella* spp./*Acinetobacter* spp., *Porphyromonas* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*);
- грибы и дрожжи (*Aspergillus* spp., *Candida* spp., кампестерол, ситостерол);
- вирусы и бактерии (*Herpes* spp., цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр,

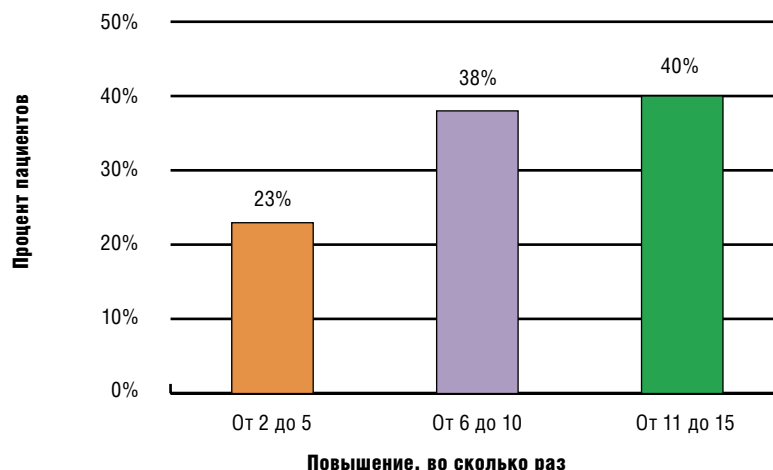


Рис. 1. Суммарное количество микроорганизмов у обследованных пациентов с хроническим фарингитом (n = 62)

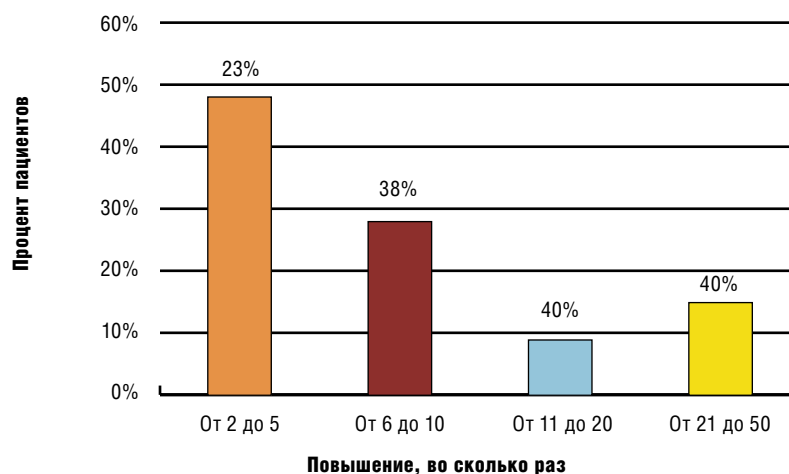


Рис. 2. Уровень эндотоксина у обследованных пациентов с хроническим фарингитом (n = 62)

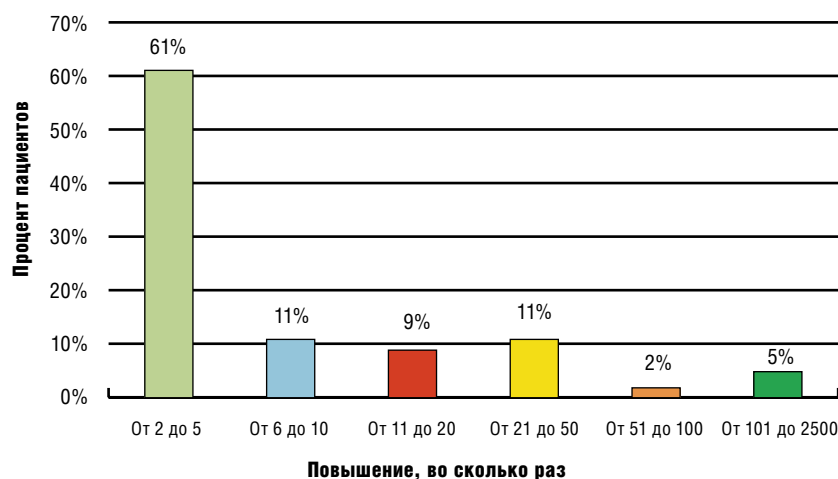


Рис. 3. Уровень плазмалогена у пациентов с хроническим фарингитом (n = 62)

Chlamydia trachomatis). В приложении к заключению представлены антибак-

териальные препараты с учетом клинически значимых микроорганизмов.

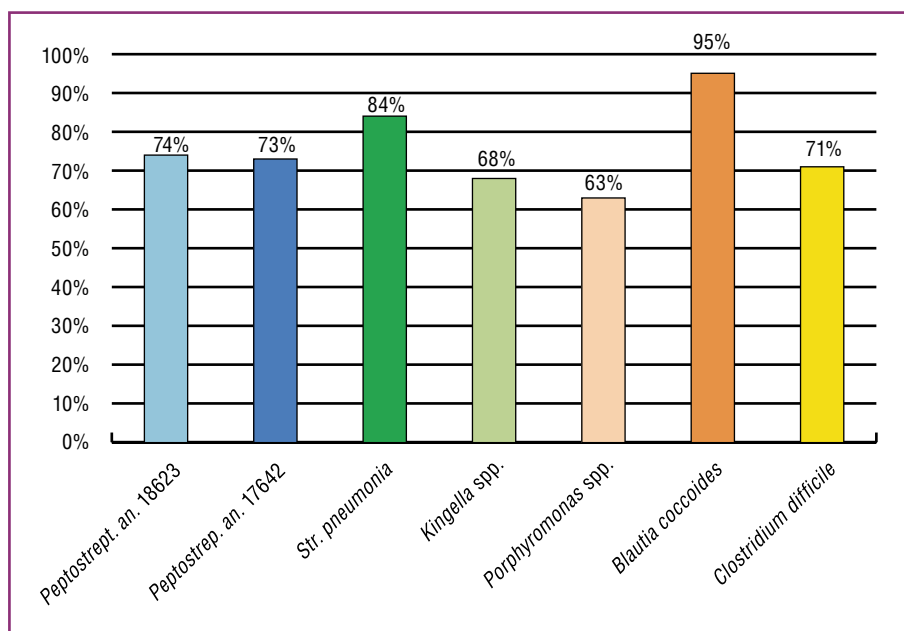


Рис. 4. Особенности микробиоты в зеве у пациентов при хроническом фарингите: наиболее значимые микроорганизмы, в норме отсутствующие или встречающиеся в небольшом (умеренном) количестве

Метод имеет разрешение для диагностического использования с 2010 г. (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития). Несмотря на большие клинические возможности МСММ, его применение в практической медицине затруднено из-за «сложности клинической трактовки результатов». В связи с этим целью настоящей работы является разработка интерпретации данных МСММ при ХФ.

МСММ позволяет оценивать суммарное содержание микроорганизмов, уровни эндотоксина, плазмалогена.

Суммарное содержание микроорганизмов значительно повышается при неблагоприятном состоянии слизистых носоглотки, в том числе при снижении местного иммунитета (при этом могут быть местно снижены: активность фагоцитов, продукция секреторного иммуноглобулина А, др.), что характерно для пациентов с ХФ, условно-патогенная микрофлора увеличивается в количестве и приобретает патогенные свойства.

Эндотоксин представляет собой липополисахарид (ЛПС), который вырабатывается в основном грамотрицательными микроорганизмами, клостридиями (*C. tetani*) и др., вызывает симптомы интоксикации [9].

Плазмалоген — это альдегидогенный липид, который вырабатывается кишечной микробиотой в норме: эубактериями, бифидобактериями, пропионабактерия-

ми, клостридиями (они составляют более половины колонизации кишечной стенки) [10]. Плазмалоген защищает от окисления ненасыщенные жирные кислоты, регулирует высвобождение из клеток холестерина. Максимальное его количество обнаружено в миелине нервных клеток, сердечной мышце, почках, сперме [11], в значимых — патогенных, условно-патогенных микроорганизмах (микробах, грибах, вирусах).

Клиническая характеристика пациентов

Проведено обследование 62 пациентов с ХФ (мазок из задней стенки глотки, зева, метод МСММ). Среди обследованных лиц: мужчин было 18, женщин — 44. Возраст пациентов колебался от 25 до 63 лет, средний возраст — 39,7 года.

Длительность ХФ колебалась от 4 до 29 лет, средняя продолжительность болезни составила 16,3 года. Все пациенты отмечали рецидивирующее течение ХФ, они неоднократно проходили лечение у оториноларингологов, иммунологов.

Катаральная форма ХФ отмечена у 40% лиц, атрофическая — у 10%, гиперпластическая — у 50% лиц. 80% пациентов имели лимфаденопатию шейных лимфоузлов.

Сопутствующие заболевания: у 10% больных имела место герпесвирусная инфекция (лабиальная форма), у 5% лиц — хроническая Эпштейна–Барр-вирусная инфекция (перенесли инфек-

ционный мононуклеоз, в крови отмечался повышенный уровень IgG к капсидному, ядерному антигенам вируса Эпштейна–Барр, на момент исследования в зеве методом полимеразной цепной реакции — вирус Эпштейна–Барр не выявлялся), у 70% — хронический тонзиллит (из них 20% имели гиперплазию миндалин), 20% лиц перенесли тонзилэктомию, частые острые респираторные вирусные инфекции — 25% лиц, у 20% — хронический синусит, у 10% — хронический гайморит, 5% имели хронический стоматит (рецидивирующее течение). В обследованную группу не включены пациенты с системными заболеваниями (которые могут возникать при осложненном течении ХФ, хронического тонзиллита). У большей части обследованных имели место несколько сопутствующих заболеваний.

Все пациенты с ХФ в период проведения обследования МСММ имели жалобы на боль, першение в горле, стекание слизи по задней стенке глотки.

Результаты и обсуждение

У обследованных пациентов (n = 62) определяли следующие показатели:

- суммарное содержание микроорганизмов;
- уровень токсинов, плазмалогена;
- количество значимых — патогенных, условно-патогенных микроорганизмов (микробы, грибы, вирусы).

1. Определяли суммарное содержание микроорганизмов (рис. 1) в мазке из зева методом МСММ. Как следует из рис., у 85% пациентов данный показатель увеличен:

- у 40% — от 11 до 15 раз;
- у 28% пациентов — от 6 до 10 раз;
- у 23% увеличение колебалось от 2 до 5 раз по сравнению с нормой;
- у 9% увеличение менее чем в 2 раза.

2. Оценивали уровень эндотоксина. Как следует из рис. 2, у 87% пациентов с ХФ увеличено содержание эндотоксина в мазке из зева:

- у 48% лиц показатель увеличен от 2 до 5 раз по сравнению с нормой;
- у 28% — от 6 до 10 раз;
- у 9% — от 11 до 20 раз;
- у 15% — от 21 до 50 раз.

3. Определяли количество плазмалогена у пациентов с ХФ (рис. 3). Как следует из полученных результатов, продукция плазмалогена снижена у 71% пациентов с ХФ:

- у 61% лиц — от 2 до 5 раз;
- у 11% — от 6 до 10 раз;
- у 9% — от 11 до 20 раз;
- у 12% — от 21 до 50 раз;

- у 2% — от 51 до 100 раз;
- у 5% — от 101 и более.

4. Проведено выявление в зеве у лиц с рецидивирующим течением ХФ методом масс-спектрометрии микроорганизмов, которые в норме не встречаются или встречаются в количествах до 80×10^5 клеток на 1 грамм. К ним относятся:

- анаэробные *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*;
- грамотрицательные бактерии — *Kingella* spp., *Porphyromonas* spp. и др.;
- некоторые виды клостридий (*Blautia coccoides*, *Clostridium difficile*).

На рис. 4 представлены частота встречаемости данных микроорганизмов (в виде процента лиц с повышенным содержанием данных микроорганизмов) и степень их повышения.

5. Проведено определение содержания маркеров условно-патогенных микроорганизмов, которые в зеве в норме встречаются в достаточно большом количестве (от 100 до 900×10^5 на 1 грамм). У лиц с ХФ их уровень значительно увеличивается (рис. 5) [12, 13]. Как следует из рис. 5, основными микроорганизмами из данной группы при ХФ являются: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp. (группа *C. tetani*), *Eubacterium* spp., *Eggerthella lenta*, *Nocardia* spp.

6. Проведена оценка уровня вирусов группы герпеса — цитомегаловируса и герпеса (рис. 6, 7).

По результатам анализа (рис. 6) было установлено, что содержание маркеров цитомегаловируса (метод МСММ) превышает норму у 79% пациентов:

- у 39% — от 11 до 20 раз;
- у 29% — от 21 до 50 раз;
- у 18% — от 6 до 10 раз;
- у 10% — от 51 до 100 раз;
- у 4% — от 101 и более.

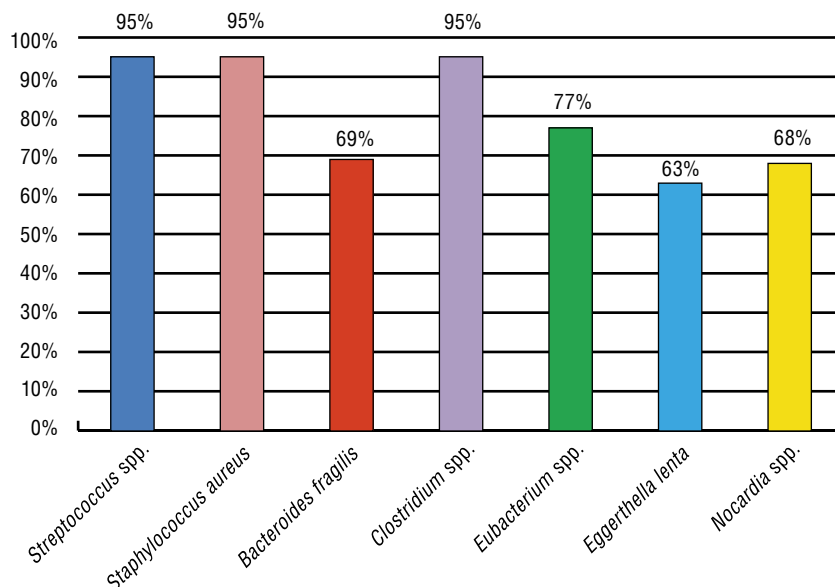


Рис. 5. Особенности микрофлоры в зеве у пациентов при хроническом фарингите: степень увеличения уровня микроорганизмов, встречающихся в норме в большом количестве

- у 4% людей с ХФ повышение — от 2 до 5 раз.

У пациентов с ХФ наблюдается увеличение уровня *Herpes* spp. (рис. 7). Повышение содержания маркеров герпеса обнаружено у 45% пациентов с ХФ:

- у 46% — от 6 до 10 раз;
- у 25% — от 21 до 50 раз;
- у 14% — от 11 до 20 раз;
- у 11% превышение по сравнению с нормой — от 2 до 5 раз;
- у 4% — свыше 51 раза, что указывает на значимость данного вируса в патогенезе рецидивирующего течения ХФ.

Показатель вируса Эпштейна-Барр превышен у 8% пациентов с ХФ по сравнению с нормой.

7. Определяли содержание грибковых маркеров в зеве при ХФ: *Aspergillus*

spp., *Candida* spp., кампестерол, ситостерол (микроскопические грибы).

Повышение уровня грибковых маркеров *Aspergillus* spp. обнаружено у 47% пациентов:

- у 76% повышение — от 2 до 5 раз;
- у 24% более чем в 5 раз.

Повышение уровня *Candida* spp. выявлено у 45% пациентов:

- у 100% повышение — от 2 до 5 раз;
- у остальных лиц — увеличение менее чем в 2 раза.

8. Выявлена общая закономерность у всех обследованных пациентов с рецидивирующим течением ХФ (n = 62):

8.1. Повышено содержание грамотрицательных бактерий (*Kingella* spp. и др.), в связи с этим можно предпо-

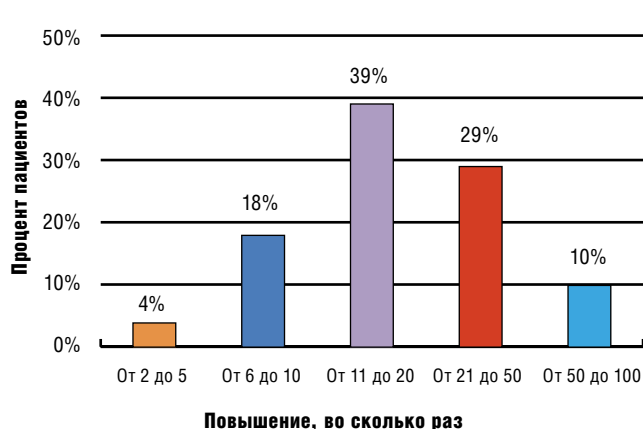


Рис. 6. Уровень маркеров цитомегаловируса (метод МСММ, зев) у пациентов с хроническим фарингитом (n = 62)

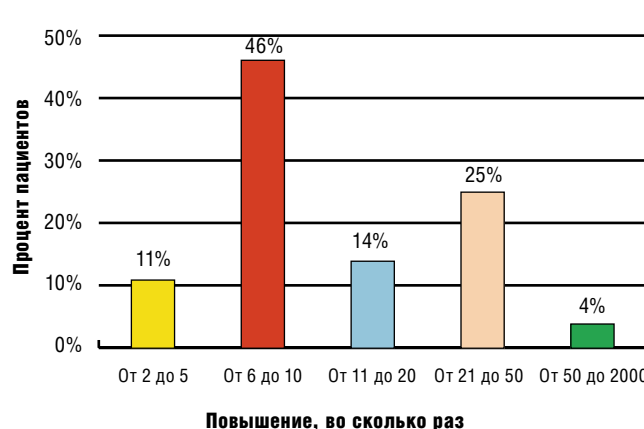


Рис. 7. Уровень маркеров *Herpes* spp. (метод МСММ, зев) у пациентов с хроническим фарингитом

ложить, что пациенты с ХФ находятся в группе повышенного риска развития осложненного течения уже имеющихся инфекционно-воспалительных процессов [14] в урогенитальной области, появления урогенитальных заболеваний при наследственной предрасположенности, неблагоприятных условиях (переохлаждение, дисфункция яичников, риск заболеваний, передающихся половым путем, др.).

8.2. Увеличено содержание кампилобактера (это микроорганизм, который встречается при заболеваниях желудка, при гастроэзофагальных нарушениях), данное наблюдение подтверждают описанные в литературе данные о том, что в патогенезе рецидивирующего ХФ имеют значение хронические гастриты и «гастроэзофагальные нарушения» [15].

Заключение и выводы

1. Метод масс-спектрометрии микробных маркеров (57 микроорганизмов) в мазке из зева у пациентов с рецидивирующим течением ХФ может быть рекомендован как дополнительный к основным методам диагностики (посевы, полимеразная цепная реакция из зева) в сложных клинических случаях и при неэффективности терапии.
2. Новыми критериями эффективности терапии при ХФ может являться нормализация:
 - исходно повышенного общего количества микробиоты;
 - исходно повышенного уровня эндотоксина;
 - исходно сниженного содержания плазмалогена.
3. При анализе результатов МСММ из зева при ХФ клиническое значение имеет:
 - повышение содержания микроорганизмов, которые в норме не встречаются или встречаются в небольшом количестве;
 - повышение уровня микробиоты в 10 и более раз, которая встречается в норме в большом количестве.
4. Новый метод диагностики МСММ позволяет разработать более эффективную терапию при ХФ у конкретного пациента с учетом возможности выявления «микст-микробиоты»: бактериальной (патогенной, условно-патогенной — в большом количестве), грибковой, вирусной в одном исследовании из одного образца в течение 3 часов.

5. Учитывая, что у всех пациентов с рецидивирующим течением ХФ увеличен уровень маркеров кампилобактера и грамотрицательных микроорганизмов, рекомендуется проведение:
 - консультации гастроэнтеролога;
 - консультации уролога (гинеколога);
 - по показаниям — дополнительного обследования (лечения).
6. Тактика лечения пациентов с рецидивирующей формой ХФ, прошедших обследование — масс-спектрометрию по 57 микробным маркерам, при выявлении «микст-инфекции» основывается, в зависимости от полученных результатов, на применении:
 - местных антисептиков в виде спреев, полосканий (Гексорал, Октенисепт, Мирамистин, Сиалор, морская вода и др.), анестетиков (при болях в горле);
 - бактериофагов с широким спектром антибактериального действия (Секстафог, Пиобактериофаг поливалентный, Интести-Бактериофаг (жидкости), Отофаг (гель));
 - противовирусных препаратов с местным (Генферон, Гриппферон (спреи, капли)), системным действием (в виде инсуффляций: свечей — Кипферон, Генферон, Виферон), таблетированных форм (Валвир, ацикловир и др.) [16];
 - антигрибковых препаратов — местного и системного действия (Метрогил — гель, пимафуцин — свечи, таблетированная форма и др.);
 - системной антибактериальной терапии (при выявлении патогенных бактерий в высокой концентрации, наличии признаков интоксикации, лихорадки, появлении лимфаденопатии, синдрома хронической усталости, пиелонефрита, артрита и др. (осложненном течении ХФ));
 - иммунотерапии при частом рецидивировании ХФ, высоком содержании условно-патогенной микробиоты в зева (Имудон, Ликопид, Полиоксидоний, КИП, др.) [17];
 - пробиотических препаратов (содержащих лактобактерии разных штаммов), оказывающих иммунокорректирующий эффект, антагонистическое действие на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в зева при ХФ. ■

Литература

1. Пальчун В. Т. и др. Оториноларингология: национальное руководство / Под ред. В. Т. Пальчуна. М., ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.

2. Лопатин А. С. Лечение острого и хронического фарингита // РМЖ. 2001, т. 9, с. 16–17.
3. Cohen J. F., Cohen R., Levy C. Selective testing strategies for diagnosing group A streptococcal infection in children with pharyngitis: a systematic review and prospective multicentre external validation study // CMAJ. 2015, Jan 6. 187 (1), p. 23–32.
4. Shaikh N., Swaminathan N., Hooper E. G. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review // J Pediatr. 2012, Mar. 160 (3), p. 487–493.
5. Kalra M. G., Higgins K. E., Perez E. D. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis // Am Fam Physician. 2016, Jul 1. 94 (1), p. 24–31.
6. Genne H. A., Дронов И. А. Применение местных антисептических средств при остром и хроническом тонзиллофарингите у детей // Доктор.ру. 2014, № 10 (9), с. 71–75.
7. Осипов Г. А., Федосова Н. Ф., Лядов К. В. Количественный in situ микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии — масс-спектрометрии // Здоровоохранение и медицинские технологии. 2007, № 5, с. 20–23.
8. Артюшкин С. А., Еремина Н. В. Дифференциальная диагностика и рациональная терапия вирусных поражений верхних дыхательных путей // РМЖ. 2016, № 4, с. 245–250.
9. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром. Руководство для врачей, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 134–138.
10. Федосова Н. Ф., Лядов К. В., Осипов Г. А. Новые подходы к анализу инфекционных послеоперационных и посттравматических осложнений // Инфекции в хирургии. 2010, № 2, с. 56–62.
11. Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergy immunotherapy // J Allergy Clin Immunol. 2015, p. 556–568.
12. Shephard A., Smith G., Aspley S. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat' // Int J Clin Pract. 2015, Jan. 69 (1), p. 59–71.
13. Шайхова Х. Э., Одилова А. Совершенствование методов лечения больных с различными формами хронического фарингита // Молодой ученый. 2017, № 3, с. 270–272.
14. Nakhoul G. N., Hickner J. Management of adults with acute streptococcal pharyngitis: minimal value for backup strep testing and overuse of antibiotics // J Gen Intern Med. 2013, Jun. 28 (6), p. 830–834.
15. Полякова Т. С. Этиопатогенез и лечение хронического фарингита // Вестник отоларингологии. 2002, № 4, с. 45–49.
16. Свистушкин В. М. и др. Возможности иммуностимулирующей терапии при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей // Медицинский Совет. 2017, № 8, с. 8–12.
17. Лучихин Л. А., Мальченко О. В. Эффективность препарата имудон при лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки // Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта, пародонта и глотки, М., 2002, С. 41–45.

Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

М. Н. Синькова, кандидат медицинских наук

Л. К. Исаков, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО КеМГМУ МЗ РФ, Кемерово

Резюме. В последнее время одним из самых обсуждаемых вопросов в медицине является важность омега-3 жирных кислот для человеческого организма. Существует несколько типов жирных омега-кислот — это омега-9, омега-6 и омега-3 полиненасыщенные липиды. Между ними существуют четкие отличия, как в плане химического строения, так и в отношении действия на организм человека, именно избыток омега-6 приводит к вялотекущим воспалительным процессам в стенках сосудов, суставах, сердце и мозге. В статье рассмотрены механизмы действия и эффекты омега-3 жирных кислот при различных заболеваниях. Освещаются вопросы соотношения омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в питании, нормы потребления омега-3 жирных кислот при профилактике и лечении различных заболеваний.

Ключевые слова: омега-3 жирные кислоты, эйкозаноиды, арахидоновая кислота, омега-6 жирные кислоты.

Role of omega-3 unsaturated acids in prevention and treatment of different diseases (part 1)

E. Yu. Plotnikova, M. N. Sinkova, L. K. Isakov

Abstract. Currently, one of the most discussed issue in medicine is importance of omega-3 fatty acids for human body. There are several types of omega fatty acids: omega-9, omega-6 and omega-3 polyunsaturated lipids. There are clear distinctions among them, both by chemical structure, and by influence on human body. It is the excess of omega-6 that leads to sluggish inflammatory process in the vascular walls, joints, heart and brain. The article covers action mechanisms and effects of omega-3 fatty acids in different diseases. The questions of correlation of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids in nutrition are considered, as well as norms of consuming omega-3 fatty acids in prevention and treatment of different diseases.

Keywords: omega-3 fatty acids, eicosanoids, arachidonic acid, omega-6 fatty acids.

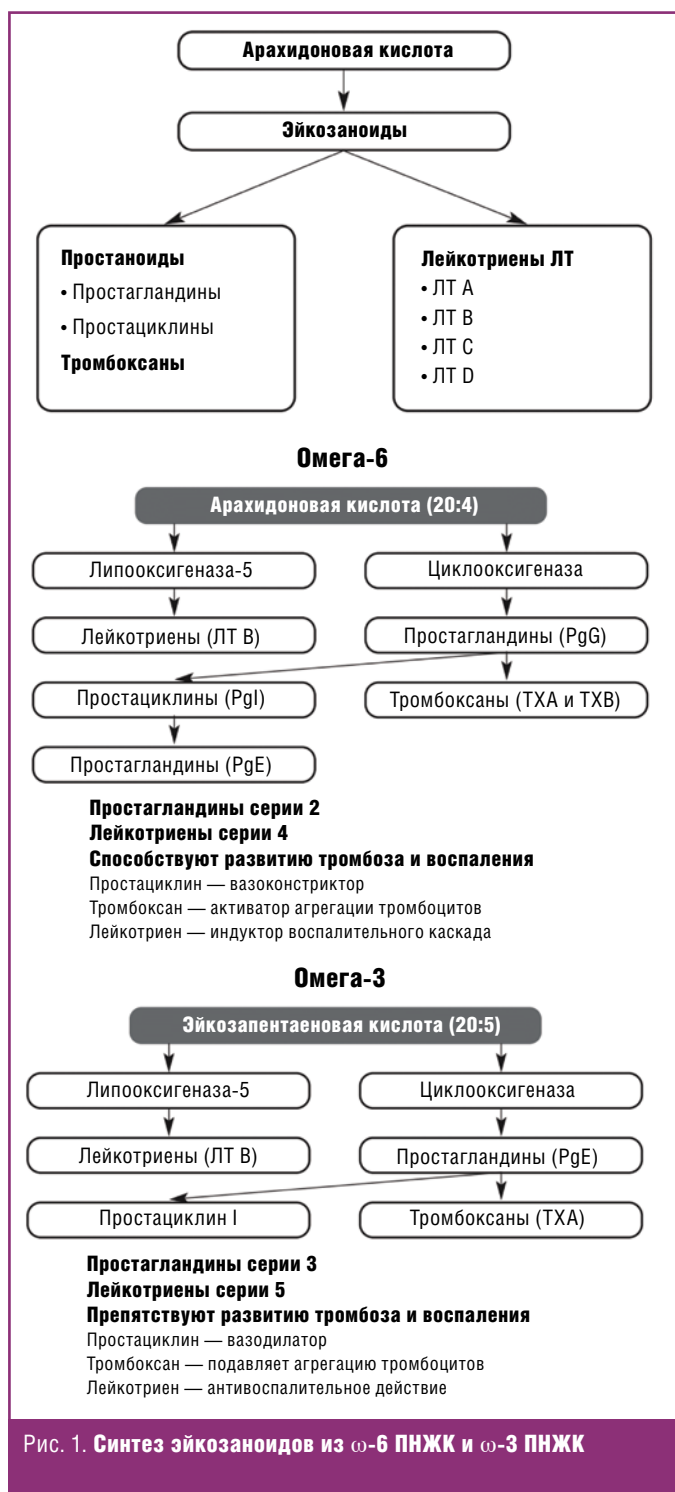
Часть 1

Через несколько лет мы будем праздновать 100-летие открытия биохимиками Evans и Бург незаменимых жирных кислот. В 1929 г. они обнаружили, что у млекопитающих нет ферментов, образующих двойные связи в n-3 и n-6 позиции углеродной цепи жирных кислот. Когда в конце Второй мировой войны США вторглись в Японию, США разместили в Японии оккупационные войска. Многие традиционные японские продукты были заменены продуктами повседневного американского рациона. Вскоре после этого японцы стали чаще страдать от простудных заболеваний, связанных с нехваткой омега-3 жирных кислот. Также снизилась физическая выносливость,

все больше людей стало страдать от синдрома хронической усталости, депрессии, боли в суставах и запоров [1, 2].

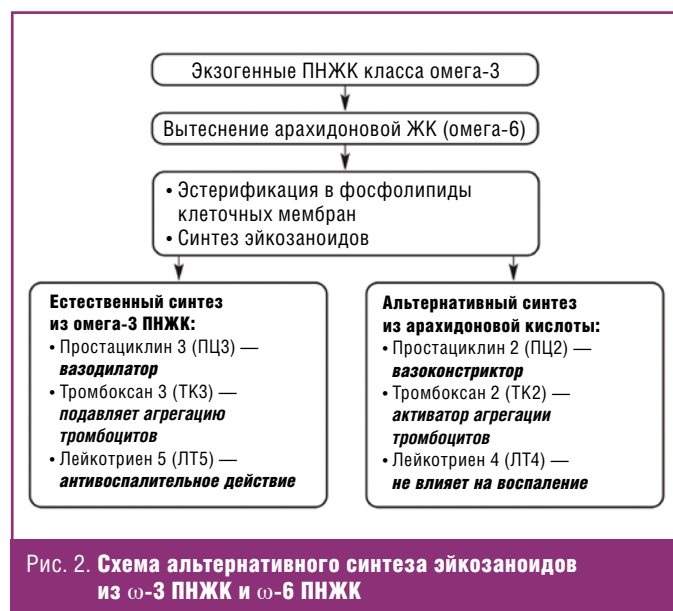
Омега-3 (ω -3) — группа ненасыщенных жирных кислот, в которую входят 11 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), три из которых (α -линолевая кислота (АЛК), эйкозапентаеновая кислота (ЕПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК)) являются незаменимыми, они не воспроизводятся в организме в необходимом объеме, а при их недостатке возникают разнообразные биохимические и физиологические нарушения. Хотя ω -3 ПНЖК были известны как необходимые компоненты для нормального роста еще с 1930 г., осознание их полной важности для здоровья пришло только в последние несколько лет. Недавно новые технологии явили свету этил-этерифицированные ω -3 ПНЖК, такие как Е-ЕПК и комбинации Е-ЕПК и Е-ДГК. Они привлекли внимание как высокоочищенные и более эффективные, чем традиционные ω -3 ПНЖК [3].

¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru



Полезные эффекты для сердечно-сосудистой системы стали хорошо известны в 1970 годах, после исследований, проведенных учеными. Испытуемые в ходе исследования потребляли большое количество жиров из морепродуктов с целью выявления их негативного влияния на здоровье, но фактически не было выявлено ни одного сердечно-сосудистого заболевания. Высокий уровень ω -3 ПНЖК, широко потребляемых эскимосами, позволяет снизить концентрацию «плохих» жиров, которые являются основными причинами повышенного артериального давления, атеросклероза, инфарктов, инсультов и многих других заболеваний [4].

В масштабных эпидемиологических исследованиях была показана отчетливая связь между повышенным



содержанием липидов в крови и уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Доказана прямая связь между уровнем заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и потреблением морепродуктов, содержащих в большом количестве ω -3 ПНЖК. Так, у жителей Средиземноморья, Гренландии, Японии, где рыба и морепродукты, содержащие ω -3 ПНЖК, являются основным источником питания населения, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний гораздо ниже, чем в других странах Европы и Америки [5]. Омега-3 ПНЖК, помимо влияния на липидный обмен, обладают способностью препятствовать развитию воспаления, образования тромбов, нарушений сердечного ритма. К настоящему времени получено большое число доказательств эффективности применения ω -3 ПНЖК для профилактики и лечения атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [6].

8 сентября 2004 г. Управление по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов США (Food and Drug Administration, FDA) официально признало эффективность ω -3 ПНЖК и заявило, что «неокончательные, но вполне обоснованные исследования показывают, что потребление ЕПК и ДГК жирных кислот уменьшает риск коронарной болезни сердца». В настоящее время практически все официальные учреждения здравоохранения согласны с полезными свойствами ω -3 ПНЖК, и не только связанными с кардиоваскулярными заболеваниями, но и многими другими. Позже выяснилось, что ω -3 ПНЖК, наряду с гипополипидемическим эффектом, оказывают гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [7]. В 2017 г. учеными из Массачусетского госпиталя был проведен эксперимент, в ходе которого было отмечено, что кислоты на 50% снижают уровень воспаления и окислительного стресса, спровоцированных вдыханием загрязненного воздуха.

Фармакология полиненасыщенных жирных кислот класса ω -3

Полиненасыщенные жирные кислоты подразделяют на 4 класса: ω -3, ω -6, ω -7 и ω -9. Такое деление на классы основано на положении первой двойной связи по отноше-

нию к углероду концевой метильной группы. Основными функциями ПНЖК являются их участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтез эйкозаноидов (биологически активных веществ — тканевых гормонов): простагглинов (ПЦ), простагглинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и тромбоксанов (ТК). Эти вещества играют активную роль в регуляции функций всего организма, особенно сердечно-сосудистой системы. Для понимания механизма действия ПНЖК практический интерес для клинициста представляют два класса полиненасыщенных жирных кислот — ω -3 ПНЖК и ω -6 ПНЖК. Ключевым представителем жирных кислот класса ω -6 является арахидоновая кислота (АК). АК входит в состав фосфолипидов клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Свободная АК быстро метаболизируется, превращаясь в простагглины и тромбоксаны. Существует два основных пути метаболизма АК — циклооксигеназный и липооксигеназный. Циклооксигеназный путь метаболизма АК приводит к образованию простагглинов и тромбоксана A_2 , липооксигеназный — к образованию лейкотриенов. АК поступает в организм частично с пищей (растительными маслами), частично синтезируется организмом, что обеспечивает ее постоянное присутствие в организме человека. При недостаточном поступлении в организм ω -3 ПНЖК, АК вступает в конкурентный синтез эйкозаноидов (рис. 1).

Функциональные свойства эйкозаноидов, синтезируемых из ω -6 (АК) и из ω -3 ПНЖК, противоположны (рис. 2). Так, образующийся из ω -3 ПНЖК простагглин 3 (ПЦ3) оказывает вазодилатирующий эффект и снижает артериальное давление. Простагглин 2 (ПЦ2), синтезируемый из ω -6, напротив, вызывает вазоконстрикцию. Различные эффекты были установлены и в отношении тромбоксанов. Показано, что из ω -3 ПНЖК синтезируется тромбоксан 3 (ТК3), который оказывает выраженный антиагрегационный эффект. Синтезируемый из ω -6 тромбоксан 2 (ТК2), наоборот, активирует агрегацию тромбоцитов. Подобные различия выявлены и в синтезе ЛТ. Лейкотриен 5-й серии (ЛТ5), синтезируемый из ω -3 ПНЖК, оказывает выраженный противовоспалительный эффект, в то время как лейкотриен 4-й серии (ЛТ4), синтезируемый из ω -6 ПНЖК, не влияет на процессы воспаления, а в некоторых случаях даже потенцирует развитие воспалительных реакций [8, 9].

Конкуренция между арахидоновой кислотой и ω -3 ПНЖК на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне проявляется модификацией спектра ПГ и ЛТ:

- уменьшается продукция метаболитов простагглина E_2 (ПГЕ₂);
- снижается уровень тромбоксана A_2 — мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;
- уменьшается образование ЛТВ₄, индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов;
- увеличивается концентрация в плазме тромбоксана A_3 , слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простагглина I_3 (ПГ₃), что при отсутствии снижения простагглина I_2 (ПГ₂) приводит к увеличению концентрации общего простагглина. ПГ₂ и ПГ₃ являются активными вазодилаторами и подавляют агрегацию тромбоцитов;
- возрастает концентрация ЛТВ₅, слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса.

Гиполипидемическое действие ω -3 ПНЖК заключается в подавлении синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в улучшении их клиренса и увеличении экскреции желчи. У больных с нарушениями липидного обмена положительный эффект наблюдается прежде всего при дислипидопро- теидемиях IIБ и V типов. У таких больных уменьшается содержание триглицеридов, липопротеидов очень низкой и низкой плотности, повышается уровень липопротеидов высокой плотности.

В последнее время слышится много неслучайных слов в адрес арахидоновой кислоты. По-видимому, необходимо привести и несколько аргументов в защиту этого вещества. АК — незаменимая кислота, необходимая для функционирования организма. Ее метаболиты выполняют важные регуляторные функции, поскольку в условиях здоровья наиболее важными являются поддержание тонуса мускулатуры, сохранение целостности сосудов, предотвращение кровоточивости при травмах. Среди метаболитов АК преобладают вещества, обладающие бронхо- и вазоконстрикторными свойствами (ПГФ_{2 α} , ЛТ 4-го класса), индукторы агрегации форменных элементов крови (ТКА₂). А продукты, обладающие противовоспалительными свойствами (ПГ₂, ПГЕ), в общем объеме метаболитов относительно немного. В условиях здоровья, когда избыточные вазоконстрикция и бронхоконстрикция не предусмотрены, нет необходимости и в избытке вазо- и бронходилататоров. В условиях болезни эта неспецифическая компенсаторно-приспособительная реакция может трансформироваться в патологическую. Гиперпродукция констрикторных факторов, активаторов тромбоагрегации уже приобретает клиническую значимость и требует коррекции. Таким образом, в условиях болезни человеку более необходимы метаболиты ЭПК, так как среди них преобладают вещества, обладающие спазмолитическими и ингибирующими агрегацию тромбоцитов свойствами.

Таким образом, эйкозаноиды, синтезируемые из ω -3 ПНЖК, обладают противовоспалительным и анти-тромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов (в противоположность метаболитам из ω -6 ПНЖК).

Механизмы действия ω -3 ПНЖК [10]:

- подавление синтеза провоспалительных эйкозаноидов (простагглинов 2-й серии, лейкотриенов 4-й серии) из АК;
- активизация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простагглинов 3-й серии, лейкотриенов 5-й серии);
- уменьшение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли и интерлейкина-1;
- подавление влияния на фактор роста эритроцитов (PDGF), уменьшение агрегации эритроцитов, стимуляция расслабления эндотелиальных клеток стенок кровяных сосудов;
- нормализация липидного обмена;
- снижение уровня триглицеридов и ЛПОНП в плазме крови;
- подавление синтеза ТГ и аполипопротеина в печени;
- активизация выведения печенью и периферическими тканями из кровотока ЛПОНП;
- увеличение экскреции желчных кислот кишечником;
- повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Широкий спектр механизмов действия обеспечивает клинико-фармакологические эффекты ω -3 ПНЖК [11]:

- гипохолестеринемический;
- гипотриглицеридемический;
- антиатерогенный;
- антитромбогенный;
- вазодилатирующий (гипотензивный);
- противовоспалительный;
- антиаритмический;
- кардиопротективный.

Клиническое применение ω -3 ПНЖК

Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и ω -3 ПНЖК

Важным аспектом является влияние ω -3 ПНЖК на тромбообразование и спазм сосудов. За счет конкурентного взаимодействия с арахидоновой кислотой происходит снижение продукции тромбоксана А₂, что тормозит процессы тромбогенеза. Повышение уровня тканевого активатора плазминогена способствует увеличению фибринолитической активности крови. Изменение текучести мембраны способствует повышению пластичности эритроцитов, снижению агрегационной способности тромбоцитов и улучшению реологических свойств крови. Все вышеперечисленное, а также антикоагулянтный эффект приводят к снижению риска тромбообразования.

Влияние на сосуды проявляется улучшением эндотелиальной функции, повышением высвобождения эндотелийзависимого фактора расслабления, увеличением образования вазодилатационного простациклина. Указанные эффекты сопровождались снижением мышечного тонуса сосудов и подавлением действия прессорных нейропептидов.

Уменьшение продукции провоспалительного лейкотриена В₄ под влиянием ω -3 ПНЖК способствует противовоспалительному эффекту, при этом наблюдается изменение активности протеинкиназы С, характера Т- и В-клеточного ответа. Противовоспалительное действие дополняется влиянием ω -3 ПНЖК на секрецию лимфокинов и клеточную пролиферацию, а также торможением образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов.

Влияние ω -3 ПНЖК на липидный обмен проявляется снижением синтеза триглицеридов и аполипопротеина В в печени, удалением из кровотока ЛПОНП. Кроме того, опосредованное снижение ЛПОНП и повышение уровня ЛПВП достигается за счет увеличения экскреции желчных кислот.

Большинство благоприятных эффектов ω -3 ПНЖК были подтверждены в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у кардиологических больных [12–15]: уменьшение на 29% всех случаев смертности и на 27% — случаев фатального инфаркта миокарда; отмечено снижение кардиальной смертности на 50%, нефатального инфаркта миокарда — на 48% (Indian Experiment of Infarct Survival). Одним из авторитетных клинических исследований эффективности ω -3 с самой многочисленной выборкой пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (11 324 человека) является европейское рандомизированное плацебо-контролируемое исследование — «GISSI-Prevenzione trial», показавшее достоверное снижение смертности в группе пациентов, которые принимали капсулы 850 мг ω -3 ПНЖК в комбинации с 300 мг витамина Е. Снижение общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой

смертности и смертности от ИБС — соответственно на 30% и 32%, нефатального инфаркта миокарда и нефатального мозгового инсульта — на 16%. При этом риск внезапной смерти снизился на 45% (GISSI Prevenzione).

Клинический эффект применения ω -3 ПНЖК был зафиксирован уже после 3–4 месяцев лечения и нарастал при длительном применении. Детальный анализ показал, что положительный эффект препарата был в основном связан с уменьшением случаев внезапной смерти. В этом плане, по заключению Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), ω -3 ПНЖК обладают наиболее выраженным влиянием на относительный риск смерти и внезапной сердечной смерти среди других препаратов, используемых в кардиологической практике (включая ингибиторы АПФ, статины, антиагреганты и др.) и не относящихся к антиаритмическим. Высокоочищенные ω -3 ПНЖК занимают особую нишу среди средств вторичной профилактики у постинфарктных больных. Они являются единственными препаратами, напрямую влияющими на электрическую нестабильность миокарда. По современным представлениям, механизм антиаритмического действия ω -3 ПНЖК заключается в молекулярно-специфическом подавлении трансмембранных каналов, что приводит к удлинению неактивной фазы и повышению в кардиомиоцитах пороговых уровней деполяризации. Это способствует стабилизации электрической активности всех сократительных клеток миокарда и, в свою очередь, ведет к уменьшению склонности к образованию и распространению желудочковой тахикардии [16].

Благодаря выраженному влиянию в отношении внезапной смерти высокоочищенные ω -3 ПНЖК занимают особую нишу среди средств вторичной профилактики у постинфарктных больных. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «The Lyon Diet Heart Study», включившее 4233 обследованных, было прекращено в связи с очевидным эффектом: у лиц, которые получали диету, содержащую в рационе повышенное количество ПНЖК, частота внезапной коронарной смерти снизилась на 59% по сравнению с контрольной группой [17].

Можно полагать, что благоприятное влияние ω -3 ПНЖК на биоэлектрическую функцию миокарда может быть реализовано не только у лиц с высоким коронарным риском и у больных, перенесших инфаркт миокарда. Следует считать, что этот лечебный эффект может реализоваться и у других групп больных с высоким риском внезапной сердечной смерти и без ИБС. Это прежде всего больные с дилатацией сердца без выраженной ишемии (дилатационная кардиомиопатия, пороки сердца с дилатацией полостей и т. п.), а также больные со сниженной насосной функцией сердца (ФВ < 40%) и проявлениями сердечной недостаточности, у которых наблюдается электрическая нестабильность (экстрасистолия высоких градаций, пароксизмальная тахикардия).

Уникальные антиаритмические свойства ω -3 ПНЖК делают целесообразным их использование для профилактики внезапной сердечной смерти у лиц без ИБС (в частности, при гипертрофической кардиомиопатии, алкогольной кардиомиопатии) и в целом при аритмическом синдроме без ИБС. Во всяком случае, исследования в этом направлении представляются весьма перспективными. В последнее время появились работы, в которых ω -3 ПНЖК использовались для восстановления нормальной вариабельности сердечного ритма, поскольку нарушения его вариабельно-

сти являются предикторами пароксизмальных тахикардий и внезапной смерти [3].

Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) в рекомендациях по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2003 г.) указывает на необходимость употребления в пищу рыбы (жирных сортов) не менее 2 раз в неделю или, в качестве удобной альтернативы, — ежедневный прием 500 мг ω -3 ПНЖК (в сочетании ЭПК + ДГК).

Использование ω -3 ПНЖК в профилактике и лечении артериальной гипертензии и ее осложнений

По данным российских исследователей, включение в диету пациентов с артериальной гипертензией ω -3 ПНЖК уже через месяц приводило к достоверному снижению как систолического, так и диастолического артериального давления. Вазодилатационный эффект ПНЖК особенно был выражен при дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленной артериальной гипертензией. После курсового применения ω -3 ПНЖК отмечено уменьшение «мозаичности» мозгового кровотока, нормализация кровообращения на уровне микроциркуляторного русла [18].

Применение ω -3 ПНЖК для лечения лиц с гипертриглицеридемией

Применение ω -3 ПНЖК для лечения лиц с гипертриглицеридемией (изолированной и/или сочетанной) описано в литературе [19]. Как известно, гипертриглицеридемия (более 2,3 ммоль/л) является независимым фактором риска развития ИБС. Феномен гипертриглицеридемии сопутствует зачастую сахарному диабету 2 типа, ожирению, метаболическому синдрому, некоторым дислипидемиям, в том числе при хроническом заболевании почек. Учитывая благоприятный спектр влияния ω -3 ПНЖК на липидный обмен, можно ожидать положительный эффект их применения у данной категории больных в отношении всех проявлений атеросклероза — коронарных, церебральных, периферических. Возможным объяснением повышения уровня ЛПВП под влиянием ПНЖК ω -3 считают снижение под действием ПНЖК образования крупных ЛПОНП и увеличение менее атерогенных мелких липопротеидов, которые быстрее переходят в ЛПНП, а также повышение экскреции стеролов и желчных кислот с калом. Предполагают также, что ПНЖК модифицируют ЛПВП, влияя на текучесть их липидов и на движение холестерина внутрь этих частиц, в результате чего облегчается удаление холестерина из клетки и реализуется антиатерогенный эффект [20].

Возможными механизмами гипотриглицеридемического действия могут быть снижение (более чем на 50%) синтеза хиломикрон в кишечнике, облегчение контакта ненасыщенных хиломикрон с липопротеинлипазой, снижение синтеза ТГ в печени. Установлено также, что ω -3 ПНЖК связываются с факторами транскрипции генов PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), активирующего окисление жирных кислот, и SREBP (sterol regulatory element binding protein), регулирующего пути синтеза ТГ, активируя их, снижая синтез и усиливая катаболизм жирных кислот. В результате снижается синтез ТГ и выход ЛПОНП из печени в кровоток [21, 22].

Известно уже более 70 плацебо-контролируемых исследований, в которых использовалась комбинация ЭПК и ДГК в количестве от 1 до 7 г в день в течение длительного периода (от 2 недель и более). Гиполипидемический эффект был продемонстрирован у 25% пациентов с нормальным уровнем липидов в крови и у 28% пациентов с гиперлипидемией.

В рекомендациях 2003 г. Американской ассоциации сердца подчеркивается необходимость приема 1 г ω -3 ПНЖК в виде капсул или 2–4 г рыбьего жира [23].

Метаболический синдром

Метаболический синдром характеризуется наличием трех и более факторов риска, таких как абдоминальное ожирение, повышение артериального давления, резистентность к инсулину, увеличение уровня ТГ в крови, снижение толерантности к глюкозе. Клинические исследования показали, что при метаболическом синдроме прием ω -3 ПНЖК (ЭПК + ДГК) способствует снижению резистентности к инсулину, уровня общего холестерина (ОХ) и соотношения ОХ/ЛПВП. Кроме того, ω -3 ПНЖК (ЭПК + ДГК) снижают артериальное давление у больных артериальной гипертензией (уровень АД > 140/90 мм рт. ст.). Гиполипидемический эффект ω -3 ПНЖК проявляется в основном в снижении уровня ТГ, при этом концентрация холестерина изменяется незначительно. Вместе с тем имеются клинические данные о некотором увеличении ЛПНП на 1–3% на фоне приема ω -3 ПНЖК. Существенного влияния ω -3 ПНЖК на уровень холестерина не обнаружено, поэтому пациентам со смешанной гиперлипидемией целесообразно проводить комбинированную терапию, сочетая ω -3 ПНЖК со статинами. Таким образом, назначение ω -3 ПНЖК пациентам с метаболическим синдромом оказывает позитивный клинический эффект, который проявляется в снижении толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину, нормализации уровня ТГ, повышении содержания ЛПВП, снижении артериального давления. Другим важным фактором в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом является способность ω -3 ПНЖК снижать уровень С-реактивного белка и провоспалительных эйкозаноидов, уменьшая тем самым выраженность воспалительных реакций [24].

Профилактика и лечение сахарного диабета

В связи с тем, что ω -3 ПНЖК увеличивают текучесть клеточных мембран, повышая тем самым чувствительность тканей к инсулину, и являются субстратом для выработки простагландинов, способствующих увеличению числа инсулиновых рецепторов, их используют в профилактике и лечении сахарного диабета как 1, так и 2 типов. Доказано, что потребление продуктов, богатых ω -3 ПНЖК (в частности, печени трески), на первом году жизни значительно снижает риск возникновения заболевания (относительный риск 0,74). Эти данные были получены на основании исследования 545 детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, 1668 здоровых детей составили группу контроля [25].

Бронхиальная астма и хронические обструктивные заболевания легких

При бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОЗЛ) ω -3 ПНЖК благодаря конкурентным отношениям с арахидоновой кислотой (повышение продукции простагландинов, торможение активности провоспалительных лейкотриенов) оказывают бронходилатирующий эффект, уменьшают отек слизистой, способствуют разжижению и лучшему отхождению мокроты. Включение ω -3 ПНЖК в состав комплексной терапии больных с ХОЗЛ обеспечивало более выраженный и более стабильный клинический эффект, особенно у детей, способствовало уменьшению нагрузки кортикостероидными и адреномиметическими препаратами [26].

Окончание статьи читайте в следующем номере.



Хроническая индуцированная крапивница: алгоритм лечения

Д. М. Скандер

А. С. Алленова

П. В. Колхир¹, доктор медицинских наук

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

Резюме. Хроническая индуцированная крапивница (ХИНК) — заболевание кожи, характеризующееся появлением рецидивирующих волдырей и/или ангиоотечков в результате действия различных специфических факторов. В обзоре рассматривается ступенчатый алгоритм, применяемый для лечения ХИНК и предлагаемый в недавно пересмотренном международном согласительном документе EAACI/GA²LEN/EDF/WAO.

Ключевые слова: обзор литературы, хроническая индуцированная крапивница, лечение, антигистаминные препараты, омализумаб, циклоспорин, индукция толерантности.

Chronic inducible urticaria: treatment algorithm

D. M. Skander, A. S. Allenova, P. V. Kolkhir

Abstract. Chronic inducible urticaria (CindU) is a prevalent skin disease characterized by the appearance of recurrent wheals, angioedema or both, as a response to specific and reproducible triggers. Here, we discuss the recently revised EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and treatment of urticaria and review available therapeutic options for CindU.

Keywords: review, chronic inducible urticaria, treatment, antihistamines, omalizumab, cyclosporine A, induction of tolerance.

Хроническая крапивница — заболевание кожи, характеризующееся появлением рецидивирующих волдырей и/или ангиоотечков в течение > 6 недель и значительным снижением качества жизни пациентов. Хроническую крапивницу классифицируют как спонтанную и индуцированную (ХИНК).

Симптомы последней вызывает действие на кожу внешних, в первую очередь физических, факторов: холод, тепло, вода, давление, механическое раздражение и др. Таким образом, существует несколько подтипов ХИНК: холодовая и тепловая крапивницы, замедленная крапивница вследствие давления, симптоматический дермографизм (дермографическая или механическая крапивница), аквагенная крапивница, солнечная крапивница, вибрационный ангиоотек, холинер-

гическая и контактная крапивницы. Известно, что хронической крапивницей страдает 0,5–1% людей в общей популяции, при этом на долю ХИНК приходится 6–30% всех случаев. Silra-Archa и соавт. выявили, что наиболее распространенными видами индуцированной крапивницы являются дермографическая крапивница (40,7%), холодовая крапивница (23,3%) и замедленная крапивница вследствие давления (12,8%), а наиболее редкими — холинергическая (5–7%), солнеч-

¹ Контактная информация:
pavel.kolkhir@yandex.ru

Таблица

Уровни доказательств эффективности* лечения различных видов хронической индуцированной крапивницы (модифицировано из Magerl и соавт. и Maurer и соавт.)

	Дермографическая крапивница	Холодовая крапивница	Тепловая крапивница	Крапивница вследствие длительного давления	Солнечная крапивница	Вибрационный ангиоотек	Холинергическая крапивница	Аквагенная крапивница
АГП 2-го поколения в стандартных дозах	A	A	C	B	A	C	A	C
АГП 2-го поколения в высоких дозах	0	A		0			0	
Омализумаб	B	B	C	B	C	0	B	0
Циклоспорин	B				C			
Фототерапия, фотохимиотерапия	B							C
Индукция толерантности		B			B		B	
Антибиотики		B						
Анакинра		C						
Анти-ФНО		C		C				
АГП + монтелукаст				A				
Дапсон				B				
Сульфасалазин				B				
Теofilлин				C				
Внутривенный иммуноглобулин					B			
Афамеланотид [#]					B			
Бутилскополамин [#]							C	
Метантелиния бромид [#]							C	
Пропранолол + АГП + монтелукаст							C	
Инъекции ботулотоксина							C	
Даназол							A	

Примечание. * Уровни доказательств эффективности: A (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования), B (серии случаев > 5 пациентов), C (серии случаев ≤ 5 пациентов) и 0 (нет опубликованных доказательств). АГП — антигистаминные препараты; ФНО — фактор некроза опухоли.

[#] Препарат в РФ не зарегистрирован.

ная (4,7%) и аквагенная (1,2%) крапивницы. При этом у 13,9% людей ХИНК протекает вместе с хронической спонтанной крапивницей.

Исключение контакта кожи с причинным фактором является эффективным видом профилактики симптомов ХИНК. Например, к ремиссии холодовой крапивницы может привести прекращение взаимодействия кожи с холодной водой. Тем не менее у части больных исключение триггеров не приводит к полному исчезновению симптомов и нормализации качества жизни и им требуется медикаментозное лечение. Международный согласительный документ по крапивнице, пересмотренный в конце 2016 г., предлагает 4-ступенчатый подход к терапии ХИНК (рис.). Препаратами первой линии являются неседативные H1-антигистаминные препараты (АГП) 2-го поколения в стандарт-

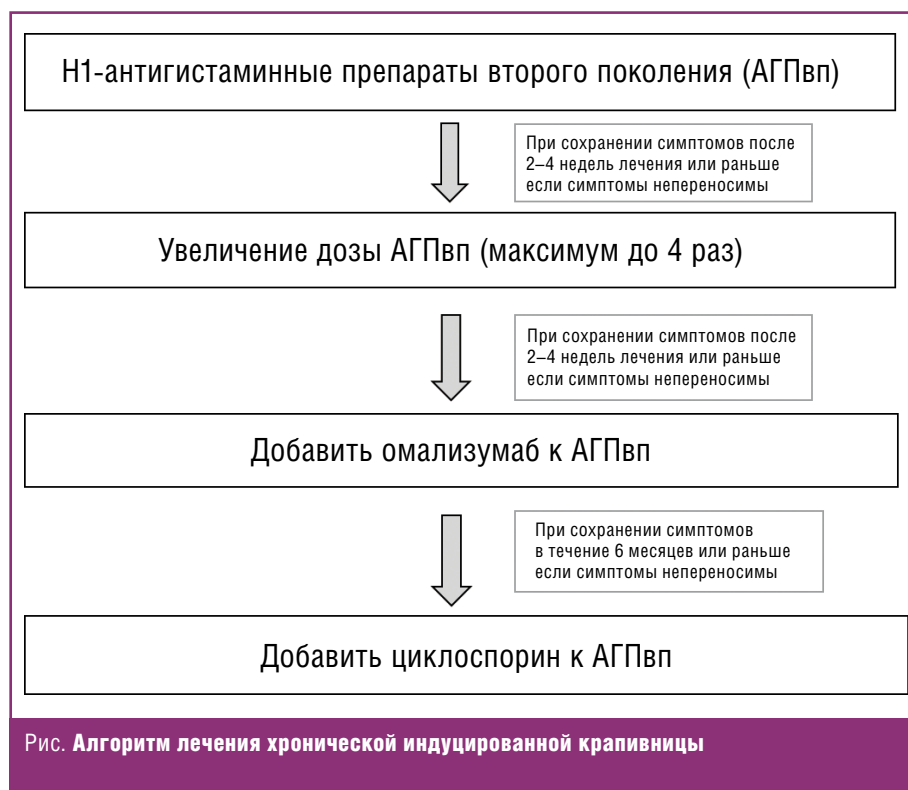
ных суточных дозах (обычно 1 таблетка в сутки). При сохранении симптомов через 2–4 недели лечения или ранее, если симптомы значительно выражены, возможно увеличение дозы АГП 2-го поколения до 4 раз. К терапии третьей линии относится омализумаб, моноклональные анти-IgE антитела, к четвертой — циклоспорин А. Один из этих препаратов добавляется к АГП в случае недостаточной эффективности последних в течение 2–6 недель или ранее, если симптомы непереносимы. При этом и омализумаб, и циклоспорин, а также увеличение дозы АГП используются «off label» для лечения ХИНК, т.е. требуют информированного согласия пациента и согласования консилиума. Симптоматическое лечение ХИНК направлено на тучные клетки, ключевое звено патогенеза крапивницы. При этом ингибируется активация тучных клеток (например,

омализумаб, циклоспорин) или блокируется действие медиаторов тучных клеток (например, АГП, монтелукаст).

В данном обзоре мы рассматриваем существующие научные доказательства эффективности каждого из перечисленных видов лечения, а также альтернативную терапию ХИНК.

Антигистаминные препараты

АГП 2-го поколения являются средством первого выбора для терапии любого вида хронической крапивницы и ХИНК, в частности, согласно клиническим рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European academy of allergy and clinical immunology, EAACI), Глобальной сети по аллергии и астме (GA²LEN), Европейского дерматологического форума (EDF) и Всемирной организации по аллергии (World allergy organization, WAO)



и рекомендациям Американской академии по аллергии, астме и иммунологии (American academy of allergy asthma and immunology, AAAAI). Американский согласительный документ допускает применение АГП 1-го поколения на ночь, если пациента беспокоит выраженный ночной зуд и бессонница. При этом нужно учитывать возможные побочные эффекты, например седативный.

Увеличение дозы АГП 2-го поколения находится на второй ступени алгоритма (рис.), несмотря на то, что для некоторых форм ХИНК опубликованные доказательства эффективности такого лечения пока отсутствуют (табл.). Прием АГП в высоких дозах считается более безопасным, чем применение стероидных гормонов или некоторых других видов лечения, и позволяет снизить частоту их назначения. Седативный эффект нехарактерен для АГП 2-го поколения, хотя у части больных может появляться на высоких дозах.

Таким образом, с одной стороны, АГП 2-го поколения являются безопасным и доступным видом лечения, а с другой — требуют ежедневного применения, эффект исчезает после их отмены, и они эффективны даже в высоких дозах у < 50% пациентов.

Омализумаб

Механизмом действия омализумаба является связывание с IgE и уменьше-

ние свободного IgE в сыворотке крови, за счет чего снижается плотность высокоаффинных FcεRI-рецепторов на тучных клетках и базофилах. В настоящее время омализумаб одобрен для применения у пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой, не контролируемой ингаляционными глюкокортикостероидами, и у пациентов с хронической идиопатической крапивницей. Использование препарата у больных ХИНК возможно «off label» или при сочетании ХИНК с идиопатической крапивницей. Рекомендуемая доза препарата у пациентов старше 12 лет составляет 300 мг подкожно каждые 4 недели.

Омализумаб оказался эффективен и безопасен для лечения большинства видов ХИНК в качестве терапии третьего выбора (рис., табл.). Наиболее существенные доказательства эффективности описаны для дермографической, холодовой и солнечной крапивниц. Для большинства случаев характерно быстрое начало действия, т.е. ранний контроль симптомов, иногда в течение 24 часов. Частота побочных эффектов низка, в т.ч. у детей.

Таким образом, омализумаб является удобным, высокоэффективным и безопасным видом лечения у больных ХИНК, устойчивой к лечению АГП. Тем не менее высокая стоимость пока ограничивает его широкое применение в России.

Циклоспорин

Иммуносупрессивный эффект циклоспорина основан на ингибировании клеточно-опосредованных иммунных реакций путем регуляции Т-клеточно-зависимого образования антител В-лимфоцитами, а также на ингибировании IgE-индуцированного высвобождения гистамина из базофилов и тучных клеток и гранулярных протеинов из эозинофилов.

Данные литературы по применению циклоспорина при ХИНК немногочисленны и отчасти противоречивы. Наиболее изучена эффективность препарата при дермографической и солнечной крапивницах. Например, Toda и соавт. (2011) приводят данные о шести случаях применения циклоспорина у пациентов с АГП-резистентной дермографической крапивницей. В четырех из этих случаев эффект был положительный, хотя полная ремиссия была отмечена только у одного больного. Препарат назначался на 8, 21, 16 и 32 месяца. В то же время ряд авторов указывает на недостаточный эффект или отсутствие эффекта при использовании циклоспорина. В частности, Hurabielle и коллеги (2015) не увидели положительного эффекта от назначения препарата у 82% из 11 пациентов с солнечной крапивницей при назначении его в дозе 2,5–5 мг/кг/сут в течение 14 недель. У остальных пациентов (3 из 11) был отмечен лишь частичный эффект, хотя у одного из них повышение дозы до 5 мг/кг/сут привело к полной клинической ремиссии.

Нежелательные реакции при лечении циклоспорином наблюдаются у 45–75% пациентов, однако тяжелые реакции, требующие отмены препарата, — только у 9% больных. Seth и Khan подчеркивают важность регулярного клинического мониторинга (биохимический анализ крови и другие исследования), позволяющего оптимизировать лечение циклоспорином и предупредить развитие побочных эффектов.

Таким образом, циклоспорин может оказаться эффективным средством лечения некоторых видов ХИНК, но его применение ограничено возможными побочными эффектами, хотя соотношение риск/польза лучше по сравнению с длительным курсом глюкокортикостероидов.

Другие виды лечения

В случае неэффективности уже рассмотренных видов лечения отдельным больным тяжелой крапивницей

следует подбирать альтернативное лечение (табл.). Стероидные гормоны, в частности преднизолон, высокоэффективны для лечения различных видов крапивницы, но их не рекомендуется применять длительным курсом в качестве базисной терапии ХИНК из-за вероятности развития серьезных побочных эффектов. Тем не менее препараты из этой группы могут быть показаны коротким курсом при обострении крапивницы.

Дапсон является антибактериальным сульфаниламидным препаратом, который одобрен для применения при герпетиформном дерматите Дюринга, лепре, малярии и пневмоцистной пневмонии. Однако дапсон может быть эффективен при крапивнице, замедленной вследствие давления. Недостатком данного метода терапии является возможное развитие побочных эффектов, таких как анемия и периферическая нейропатия.

Эффективность фотолечения, включая ПУВА-терапию, отмечена у некоторых пациентов с дермографической и аквагенной крапивницей, анти-ФНО — у больных холодовой крапивницей и крапивницей, замедленной от давления, даназола — при холинергической ХИНК. Плазмаферез и внутривенный иммуноглобулин были эффективны для лечения солнечной крапивницы.

Некоторым пациентам с солнечной, холодовой и генерализованной тепловой крапивницей возможно проведение десенсибилизации (индукция толерантности). Процедура заключается в повторяющемся воздействии причинного стимула на кожу пациента до достижения полной рефрактерности. Например, у пациентов с холодовой крапивницей индукция толерантности осуществляется с помощью ванн, наполненных холодной водой. При этом температура начальной ванны должна быть значительно выше, чем ранее определяемая пороговая температура, переносимая индивидуумом, а затем в течение нескольких дней температуру стимула постепенно снижают. После этого пациент ежедневно принимает дома холодные ванны/душ для поддержания холодоустойчивости. Предполагают, что возможным механизмом действия индукции толерантности является постепенная дезактивация метаболических процессов в тучных клетках, путем повторного воздействия холода, или истощение еще неизвестного антигена кожи,

который образуется после воздействия холода и ответственен за дегрануляцию тучных клеток. Индукция толерантности может применяться как самостоятельный метод лечения, так и в дополнение к другим видам терапии. Однако эффект от данного вида лечения исчезает при прекращении действия стимула, что требует приверженности пациента к лечению, что не всегда осуществимо ввиду дискомфорта, вызываемого субъективными ощущениями. При проведении этого метода следует строго следовать протоколу лечения, чтобы снизить вероятность побочных эффектов, включая анафилаксию.

Закключение

Несмотря на то, что ХИНК склонна к длительному хроническому течению, у части больных возникает спонтанная ремиссия. Медикаментозное лечение назначается при невозможности полностью исключить причинный фактор и/или если крапивница приводит к выраженному снижению качества жизни. Препаратами выбора для терапии ХИНК являются антигистаминные препараты 2-го поколения. При необходимости возможно увеличение их дозы или добавление омализумаба или циклоспорина. Альтернативное лечение (например, индукция толерантности, фототерапия и др.) следует применять только у тщательно отобранных больных, у которых основное лечение оказалось неэффективным. ■

Литература

1. Zuberbier T. et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update // *Allergy*. 2018.
2. Magerl M. et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA (2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016. 71 (6): p. 780–802.
3. Dressler C. et al. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options // *J Allergy Clin Immunol*. 2018.
4. Maurer M. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA (2)LEN task force report // *Allergy*. 2011. 66 (3): p. 317–330.
5. Trevisonno J. et al. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis // *Postgrad Med*. 2015. 127 (6): p. 565–570.
6. Silpa-archa N., Kulthanan K., Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a

- tropical country // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. 25 (10): p. 1194–1199.
7. Bernstein J. A. et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. 133 (5): p. 1270–1277.
8. Kocaturk E. et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study // *J Dermatol Sci*. 2017. 87 (1): p. 60–69.
9. Staevska M. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. 125 (3): p. 676–682.
10. Chang T. W. et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. 135 (2): p. 337–342.
11. Maurer M. et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. 141 (2): p. 638–649.
12. Hurabielle C. et al. No major effect of cyclosporin A in patients with severe solar urticaria: a french retrospective case series // *Acta Derm Venereol*. 2015. 95 (8): p. 1030–1031.
13. Toda S. et al. Six cases of antihistamine-resistant dermatographic urticaria treated with oral ciclosporin // *Allergol Int*. 2011. 60 (4): p. 547–550.
14. Seth S., Khan D. A. The Comparative Safety of Multiple Alternative Agents in Refractory Chronic Urticaria Patients // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. 5 (1): p. 165–170 e2.
15. Vestergaard C. et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion // *Eur J Dermatol*. 2017. 27 (1): p. 10–19.
16. Zuberbier T. et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. 69 (7): p. 868–887.
17. Leenutaphong V. et al. Plasmapheresis in solar urticaria. *Dermatologica*, 1991. 182 (1): p. 35–8.
18. Aubin, F. et al., Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study // *J Am Acad Dermatol*. 2014. 71 (5): p. 948–953 e1.
19. Ramsay C. A. Solar urticaria treatment by inducing tolerance to artificial radiation and natural light // *Arch Dermatol*. 1977. 113 (9): p. 1222–1225.
20. Black A. K., Sibbald R. G., Greaves M. W. Cold urticaria treated by induction of tolerance // *Lancet*. 1979. 2 (8149): p. 964.
21. Leigh I. M., Ramsay C. A. Localized heat urticaria treated by inducing tolerance to heat // *Br J Dermatol*. 1975. 92 (2): p. 191–194.
22. Keahey T. M., Indrisano J., Kaliner M. A. A case study on the induction of clinical tolerance in cold urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1988. 82 (2): p. 256–261.

Боль в спине у пациентов с коморбидной патологией центральной нервной системы: как правильно выбрать нестероидный противовоспалительный препарат

В. В. Раздорская, кандидат медицинских наук

О. В. Колоколов¹, доктор медицинских наук

Г. К. Юдина, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Рассмотрены подходы к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при болях в спине у пациентов с коморбидной патологией центральной нервной системы с целью обеспечить быстрое, надежное и безопасное купирование боли удобным для пациента способом.

Ключевые слова: боль в спине, коморбидность, нестероидные противовоспалительные препараты.

Back pain in patients with comorbid central nervous system pathology: how to select the right non-steroidal anti-inflammatory preparation

V. V. Razdorskaya, O. V. Kolokolov, G. K. Yudina

Abstract. Approaches to selection of non-steroidal anti-inflammatory preparations in back pains in patients with comorbid central nervous system pathology were considered, in order to ensure fast, reliable and safe pain relief in the way convenient for the patient.

Keywords: back pain, comorbidity, non-steroidal anti-inflammatory preparations.

Способность ощущать боль в норме служит адаптации и сохранению жизни индивидуума. Каждый человек из личного опыта узнает, что такое боль. Обусловленная патологическими состояниями боль, особенно хроническая, нередко ограничивает качество жизни не только самого пациента, но и окружающих его людей. Согласно данным Европейской федерации по изучению боли (European pain federation, EFIC), хронической болью страдает 20% взрослого населения. Примечательно, что 28% из них думают, что доктор не сможет им помочь; у 19% из них нарушена бытовая, социальная и профессиональная адаптация; 16% из них периодически думают об «уходе из жизни» [1].

Несмотря на то, что современная медицина располагает значительным арсеналом лекарственных средств, способных купировать боль, выбор препарата,

который обеспечит быстрое, надежное и безопасное купирование боли удобным для пациента способом, — не всегда простая задача. Известно, что даже один и тот же человек может воспринимать одно и то же болевое ощущение в разное время и в разных условиях по-разному: от ничтожного до катастрофического. Длительность, интенсивность и характер боли, реакция пациента определяются не только силой и характером повреждения, но и зависят от особенностей личности и социально-экономических условий. Толерантность к боли зависит от воспитания и этнической принадлежности. Различают три основных типа боли: ноцицептивную (в ответ на раздражение болевых рецепторов, или обусловленную воспалением), нейропатическую (при повреждении соматосенсорной нервной системы) и дисфункциональную [2–4]. Некоторые авторы выделяют воспалительную боль в самостоятельную форму. Нередко боль носит характер сочетанной.

Частой причиной обращения людей в медицинские учреждения считают

боль в спине. Острая боль в спине в течение жизни случается у 80–90% населения, примерно в 20% случаев она становится периодической, рецидивирующей или хронической. Л. Я. Лившиц и Ю. А. Лабзин показали, что пациенты с болью в спине составляют до 34% в структуре обращений по поводу боли в поликлиники г. Саратова [5]. Н. Н. Яхно и соавт. на основании проведенных в РФ исследований установили, что чаще всего пациенты жалуются на боль в нижних отделах спины (35% случаев) и в области шеи (12%) [6].

Для эффективной помощи пациенту с болью в спине, с точки зрения невролога, чрезвычайно важно определить топический диагноз и, по возможности, установить этиологию боли. Существует множество заболеваний, проявляющихся болью в спине: диффузные заболевания соединительной ткани, дегенеративно-дистрофические, деструктивные и воспалительные изменения позвоночника, болезни внутренних органов и другие. Нередко боль становится междисциплинарной проблемой и рассматри-

¹ Контактная информация:
kolokolov@inbox.ru

вается при участии невролога, ревматолога, ортопеда-травматолога и других специалистов. Однако в подавляющем большинстве (около 85%) случаев боль в спине неспецифична и, следовательно, может и должна быть быстро и надежно купирована назначением анальгетиков и (или) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

При острой боли, вызванной повреждением, достаточна терапия анальгетиками; при острой или подострой боли, возникшей вследствие воспаления, наиболее эффективны НПВП. Поражение соматосенсорной нервной системы, в основе которого лежат механизмы центральной и периферической сенситизации, способствует формированию хронической нейропатической боли, развитию тревоги и депрессии; в таких случаях требуется назначение антидепрессантов и (или) антиконвульсантов. Накопленная в последние годы информация свидетельствует о важной роли гендерной принадлежности, особенностей личности, социально-культурных факторов в формировании болевых ощущений, что позволило А. Б. Данилову и соавт. сформулировать биопсихосоциальную концепцию боли, согласно которой эффективность лечения пациентов определяется воздействием не только на биологические, но и на психологические и социальные механизмы формирования боли [2].

Боль в спине в основном доброкачественна. Однако примерно в 15% случаев она все же обусловлена специфическими причинами. Согласно концепции «красных флагов», к признакам серьезной специфической патологии относят: 1) возникновение боли в возрасте моложе 20 или старше 55 лет; 2) перенесенную травму позвоночника; 3) нарастающую с течением времени интенсивность боли; 4) отсутствие облегчения болевого синдрома или его усиление после пребывания в горизонтальном положении; 5) перенесенные онкологические заболевания; 6) дебют болевого синдрома в грудном отделе позвоночника; 7) длительный прием кортикостероидов; 8) внутривенное употребление наркотических препаратов; 9) иммунодефицит различного происхождения; 10) существующие на протяжении длительного периода времени недомогание и (или) лихорадку; 11) необъяснимую потерю веса; 12) аномалии развития; 13) очаговый неврологический дефицит [7, 8].

По характеру течения выделяют острую (длительностью менее 4 недель), подострую (от 4 до 12 недель) и хроническую

(более 12 недель) боль; такая систематизация условна, но позволяет выбрать верный алгоритм ведения конкретного пациента. В большинстве случаев боль в спине носит острый характер, продолжается несколько (3–7) дней, хорошо купируется НПВП и миорелаксантами на этапе оказания амбулаторной медицинской помощи. Однако у 30% пациентов боль сохраняется на протяжении 6 недель. Хронизация боли обуславливает формирование у пациента «болевого поведения», изменение восприятия боли, появление страха ожидания боли, появление раздражительности, тревожных и депрессивных расстройств. Важно заметить эти «желтые флаги»: 1) отсутствие мотивации больного к активному лечению, несмотря на достаточное информирование его врачом об отсутствии опасности серьезных осложнений; 2) пассивное ожидание результатов лечения; 3) поведение, неадекватное характеру боли, избегание физической активности; 4) конфликты на работе и в семье; 5) депрессия, тревога, постстрессовые расстройства, избегание социальной активности [7, 8]. Трансформация боли в хроническую форму требует иного подхода к ведению больного и назначения антиконвульсантов и (или) антидепрессантов.

При повторном визите к врачу пациента с болью в спине необходим тщательный анализ клинической картины и анамнеза, оценка комплаентности и эффективности лечения. В случае обнаружения «красных флагов», инструментальные и лабораторные методы обследования позволяют определить этиологический диагноз и провести дифференциальную диагностику с соматическими и неврологическими заболеваниями.

В числе причин, вызывающих у докторов различных специальностей затруднения при купировании боли, — различия в этиологии и патогенезе, многообразие «масок» боли, а также наличие коморбности — ситуации, когда у одного пациента сочетаются два и более хронических заболевания, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них [9, 10]. М. Fortin и соавт., основываясь на анализе данных семейных врачей, установили, что коморбидность значительно увеличивается с возрастом: у молодых людей (18–44 лет) она составляет 69%, а у лиц старшей возрастной группы (старше 65 лет) достигает 98%. При этом количество хронических болезней нарастает от 2,8 у молодых до 6,4 у пожилых пациентов [11].

Следует уделять особое внимание определению плана обследования и выбору тактики лечения таких пациентов, тем более что коморбидные состояния снижают приверженность пациентов к терапии. Определение верного алгоритма купирования боли является залогом успеха лечения в целом — важно не только купировать болевой синдром в кратчайший срок, но и сформировать правильный двигательный стереотип. Крайне важна профилактика рецидива боли [12].

В ряду коморбидных заболеваний центральной нервной системы особое место занимает болезнь Паркинсона (БП). Во-первых, она имеет значительную распространенность среди населения, особенно среди лиц пожилого возраста. В современном мире каждый час диагностируют новый случай БП, выявляя заболевание в основном у пожилых (БП страдает один из 50 людей старше 80 лет), но при этом $\approx 10\%$ случаев БП приходится на лиц в возрасте моложе 40 лет [13]. Прогнозируют, что рост продолжительности жизни во многих странах приведет к 2030 г. к удвоению числа заболевших БП [13, 14]. По данным отчетов неврологических стационаров г. Москвы, БП занимает пятое место в структуре нозологических форм [15]. Пациенты с БП составляют до 5,7% лиц, госпитализированных в клинику нервных болезней (КНБ) Саратовского ГМУ, где в структуре нозологических форм БП занимает четвертое место, уступая цереброваскулярным заболеваниям, болезням периферической нервной системы и демиелинизирующим заболеваниям. Во-вторых, БП отличает нетривиальная диагностика, нередко рассредоточенная во времени, что связано с многообразием двигательных (моторных) и так называемых немоторных симптомов и признаков. Одним из наиболее распространенных немоторных симптомов (НМС) считается боль, которая возникает у $\approx 60\%$ пациентов с БП, что в два-три раза больше, чем среди лиц такого же возраста в общей популяции [16]. Боль может задолго предшествовать расстройству движений, но нередко неправильно трактуется или игнорируется врачами. Этот НМС может оказать значительное влияние на приверженность к лечению и качество жизни пациентов с БП, усиливая степень и скорость наступления инвалидизации.

Взаимосвязь боли и БП была замечена еще со времени первых классических описаний заболевания. Так, уже в известном «Эссе о дрожательном пара-

лице» Джеймса Паркинсона [17] упоминается визит автора «...к женщине около сорока лет, жалующейся на выраженную боль в руках, которая распространялась от плеч к кончикам пальцев. Ее боль началась около 9 месяцев назад ... и не наблюдалось эффекта от проводимой терапии. Однако через 3–4 недели боль постепенно стихла, сменившись слабостью и дрожанием в кистях и руках».

Как известно, диагноз БП определяется клинически по наличию облигатных признаков — гипокинезии, которая сочетается с тремором покоя, мышечной ригидностью и постуральными нарушениями. В последнее время к облигатным стали относить и немоторные проявления БП, которые развиваются у пациентов, как правило, за несколько лет до дебюта расстройств движений. Данный факт хорошо согласуется с теорией патогенеза БП, предложенной Н. Braak [18], который полагает, что в патологический процесс первоначально вовлекаются экстра-нигральные структуры, в частности обонятельные луковицы и дорзальное моторное ядро блуждающего нерва, что в свою очередь клинически проявляется гипосмией и вегетативными нарушениями. В последующем процесс распространяется на нижние отделы ствола головного мозга, в результате чего появляются сенсорные и аффективные расстройства. И только после этого дегенеративные изменения возникают в черной субстанции.

В настоящее время изучен широкий спектр НМС, которые могут развиваться уже на продромальной стадии БП и далее прогрессировать на последующих стадиях двигательной фазы заболевания, вплоть до последней паллиативной стадии [19, 20]. У каждого пациента с БП наблюдается 8–12 НМС, которые включают сенсорные, вегетативные, нервно-психические расстройства, нарушение сна и бодрствования [21]. К самым распространенным среди сенсорных расстройств у пациентов с БП относят боль. По данным различных клинических исследований (КИ), она наблюдается у 40–70% больных, что значительно выше распространенности боли в общей популяции [22]. Зачастую боль является одним из первых предвестников развития болезни. Как правило, она локализована на той стороне, где в последующем будет развиваться двигательная симптоматика. Врачи могут длительное время наблюдать таких пациентов с ошибочными диагнозами: «плечелопаточный периартроз», «дорсопатия», «спондилоартроз», «остеоартроз» и другими, поскольку боль очень

напоминает скелетно-мышечную [23]. В других случаях скелетно-мышечная боль действительно сочетается с БП. Например, непосредственной причиной боли в спине может служить спондилоартроз, усугубившийся вследствие нарушений осанки и двигательного стереотипа у пациента, страдающего БП.

На фоне развернутой клинической симптоматики двигательных проявлений БП боль может иметь самую различную локализацию и разнообразные механизмы возникновения.

В. Ford [24] считает, что по характеру боль при БП можно разделить на четыре группы:

- ноцицептивная (скелетно-мышечная, связанная с ригидностью, крампи, дискинезиями);
- невропатическая (корешковая/псевдокорешковая, первичная или центральная, связанная с акатизией);
- психогенная (связана с аффективными нарушениями);
- комбинированная.

Боль при БП также зависит от выраженности нейромедиаторных нарушений, в связи с чем выделяют следующие три ее типа:

- боль, обусловленная гиподофаминергическим состоянием (возникает в период «выключения» при моторных флуктуациях, на фоне отмены дофаминергических препаратов или вследствие недостаточности дозы дофаминергических препаратов);
- боль, обусловленная гипердофаминергическим состоянием (возникает при избыточной дофаминергической стимуляции);
- боль, не имеющая очевидной связи с приемом дофаминергических средств [25].

В 2006 г. во Франции было проведено первое КИ, посвященное оценке распространенности боли в спине у пациентов с БП [26]. В исследовании приняли участие 104 пациента. Распространенность боли в спине составила 59,6%. Выраженность боли при оценке по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составила в среднем 54 ± 23 мм.

В 2007 г. в Германии было проведено аналогичное исследование с целью оценки взаимосвязи боли в спине у пациентов с БП с клиническими симптомами заболевания [27]. Согласно результатам этого исследования, боль наблюдалась у 74% пациентов. Однако интенсивность боли в спине не зависела от продолжительности болезни, ее степени тяжести по шкале Хен и Яра, возраста пациента. Наиболее частой

причиной боли в спине являлись повышение мышечного тонуса по пластическому типу и постуральные нарушения. Следует отметить, что пациенты с БП в этом исследовании не получали обезболивающих препаратов, что позволило авторам сделать вывод о том, что боль в спине у пациентов с БП зачастую остается без коррекции лекарственными препаратами.

В 2016 г. в Турции проведено другое исследование по оценке распространенности боли у пациентов с БП. У 64,6% выявлена хроническая боль, причем у 16,4% она возникла до появления моторных проявлений болезни [28]. Хроническая боль у пациентов в данном исследовании коррелировала с клиническими проявлениями болезни (ригидностью и гипокинезией), а также с полом и наличием депрессии. Авторы пришли к выводу, что, помимо лечения моторных проявлений и лекарственных дискинезий, лечение сопутствующих НМС заболевания, таких как боль и депрессия, имеет большое значение для улучшения качества жизни пациентов с БП.

В условиях КНБ Саратовского ГМУ проведено пилотное исследование, в которое включены 19 пациентов (6 мужчин и 13 женщин), страдающих БП, предъявляющих жалобы на боль и не имеющих признаков деменции. Диагноз БП устанавливали в соответствии с общепринятыми Критериями Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании [29, 30], стадию заболевания — по шкале Хен и Яра. Выраженность двигательных нарушений стандартизировали по шкале UPDRS [13]. Когнитивный статус определяли по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) [31]. Половозрастная и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Для объективизации болевого синдрома результаты врачебного осмотра формализовали расчетом индекса распространенности боли (Widespread Pain Index, WPI) и оценкой интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Степень выраженности тревоги и депрессии оценивали с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). По показаниям пациентам проводилось рентгенологическое или МРТ-исследование для уточнения этиологии болевого синдрома.

Хронический болевой синдром длительностью более 3 месяцев выявлен

у 15 пациентов (78,9%), из них длительностью более 1 года — у 12 (63,2%) человек. Рецидивирующий болевой синдром с ремиссиями длительностью 2–3 месяца наблюдался у четырех пациентов (21,1%). Из 15 человек с хроническим болевым синдромом у 10 (66,6%) боль появилась практически одновременно с двигательными нарушениями, у трех пациентов возникла на премоторной стадии БП — в период до 1 года до появления моторных симптомов. Два пациента отмечали развитие боли по мере прогрессирования болезни в течение двух лет. У 13 (68,4%) пациентов боль проявлялась на гомолатеральной стороне двигательных нарушений (гипокинезия, ригидность) и, как правило, локализовалась в проксимальных отделах конечностей, чаще в области плеча 10 (52,6%). Одна больная с дебютом заболевания с тремора левой руки ощущала боль на противоположной стороне (плечевой пояс справа) за 4 месяца до появления моторных проявлений. Пять пациентов (26,3%) отмечали хронический болевой синдром с двух сторон. Боль в конечностях (преимущественно болезненные дистонии) выявлена у всех шести пациентов с 3-й стадией заболевания; в нижней части спины — у 14 пациентов (73,6%) и не зависела от формы БП, степени тяжести, длительности заболевания и стороны дебюта двигательных нарушений; в области бедра — у 4 (21,0%) пациентов.

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ достигала в среднем 58 ± 27 мм. При прогрессировании БП, на 3-й стадии с выраженным паркинсонизмом (гипокинезия и ригидность), интенсивность болевого синдрома у пациентов повышалась до 60 ± 12 мм.

Симптомы депрессии и тревоги выявлены у 15 (78,9%) больных. Результаты применения Госпитальной шкалы тревоги и депрессии представлены в табл. 2. Следует отметить, что степень выраженности депрессии и тревоги коррелировала с интенсивностью болевого синдрома по ВАШ.

Очевидно, что максимально быстрое, надежное и безопасное купирование острой боли и предотвращение ее хронизации у пациентов с БП является не только таким же приоритетным направлением, каким оно считается в отношении всех лиц, страдающих от боли, но и приобретает особо важное значение, поскольку оказывает существенное (иногда необратимое) влияние на качество жизни пациентов с БП, усиливая степень и скорость наступления

Демографический и клинический статус исследуемой группы (n = 19)

Таблица 1

Показатель	M ± SD/%	Диапазон значений
Возраст, годы	66,7 ± 7,3	51–78
Пол (м/%)	6/31,6	
Возраст дебюта, годы	60,1 ± 8,40	45–76
Длительность заболевания, годы	7,4 ± 3,7	1–14
Стадия заболевания по Хен–Яру	2,3 ± 0,54	1–3
1-я стадия	1	
2-я стадия	12	
3-я стадия	6	
UPDRS, баллы	45 ± 9,0	
Форма заболевания (чел.)		
Дрожательная	2/10,5	
Акинетико-ригидная	4/21,1	
Смешанная	13/68,4	
Когнитивный статус, баллы		
MMSE	27,5 ± 1,63	24–30
MoCA	24,6 ± 2,30	20–28

Аффективные расстройства в исследуемой группе

Таблица 2

Пациенты, n	HADS A — тревога (Σ)	HADS D — депрессия (Σ)
4	Норма	Норма
8	Субклинически выраженная тревога (8–10)	Клинически выраженная депрессия (14–18)
7	Клинически выраженная тревога (12–15)	3 — клинически выраженная депрессия (14–18) 4 — субклинически выраженная депрессия (8–9)

инвалидизации. В силу особенностей диагностики БП и наличия коморбидной патологии выбор препарата для купирования боли нередко представляет для доктора очень сложную и весьма ответственную задачу.

Общие подходы к лечению болевых синдромов при БП включают оптимальную коррекцию противопаркинсонической терапии, коррекцию сопутствующей аффективной и скелетно-мышечной патологии, применение лечебной физкультуры, массажа, методов физиотерапии.

Критериями выбора НПВП для купирования боли являются высокая его клиническая эффективность и безопасность, последнее особенно важно при наличии коморбидной патологии. Современными принципами назначения НПВП для купирования острой ноцицептивной боли считают: 1) раннее и полное устранение боли; 2) использование минимальной эффективной дозы препарата; 3) одновременный прием не более одного НПВП; 4) оценка клинической эффективности через 7–14 дней от начала терапии; 5) отмена препарата сразу после купирования боли; 6) активное вовлечение пациента в процесс лечения и реабилитации, обучение его методам профилактики рецидива боли.

Однако выполнение некоторых из вышеуказанных правил в условиях лечения больного с коморбидной патологией может оказаться затруднительным.

Следует согласиться с авторами, полагающими, что курс лечения НПВП может быть продлен до 4–8 недель в тех случаях, когда ноцицептивная боль сохраняется дольше 14 дней [32–35]. Согласно данным F.P. Luyten и соавт., V.Strand и соавт., в таких ситуациях длительное непрерывное применение НПВП может обеспечить лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию» [36, 37]. В других случаях (предполагаемая физическая нагрузка или необходимость длительного пребывания в неудобной позе при визите к стоматологу или в транспорте, инвазивные обследования и др.) режим «по требованию» может оказаться максимально безопасным.

Результаты КИ и практический опыт врачей свидетельствуют о том, что в адекватных дозах все НПВП практически эквивалентны по своему лечебному действию. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. В настоящее время выбор препарата определяется в основном путем анализа возможных побочных эффектов конкретного НПВП и наличия коморбидной пато-

логии у конкретного пациента, а также с учетом остроты ситуации и необходимости длительного анальгетического эффекта.

Все НПВП обладают нежелательными побочными действиями, такими как: 1) диспепсия, язвы, кровотечения и перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); 2) дестабилизация артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, повышение риска острых сердечно-сосудистых событий и связанной с ними летальности; 3) негативное влияние на функцию печени и почек; 4) повышение риска кровотечения после хирургических вмешательств и инвазивных медицинских манипуляций; 5) гематологические осложнения, аллергические реакции [38].

НПВП принято делить на несколько групп в зависимости от степени ингибирования фермента циклооксигеназы 1-го и 2-го типа (ЦОГ-1 и ЦОГ-2): преимущественно ингибирующие ЦОГ-1 (например, ацетилсалициловая кислота в небольших дозах); приблизительно одинаково ингибирующие оба типа ЦОГ (например, декскетопрофен, трометамол и др.); преимущественно ингибирующие ЦОГ-2 (например, нимесулид и др.).

Значительную помощь практическим врачам при лечении боли у пациентов с коморбидной патологией представляют клинические рекомендации «Рациональное применение НПВП в клинической практике», разработанные ведущими специалистами РФ. Авторы обоснованно обращают внимание на необходимость учета особенностей назначения анальгетической терапии в нашей стране, среди которых: 1) отсутствие практики последовательного подхода к обезболивающей терапии с использованием парацетамола; 2) ограниченное применение опиоидных анальгетиков; 3) доступность НПВП в аптечной сети без рецепта; 4) значительное разнообразие НПВП; 5) обилие не всегда достоверной информации о клинических достоинствах тех или иных НПВП [38].

С целью профилактики нежелательных явлений эксперты предлагают заведомо определять риск их развития при назначении НПВП. Наиболее важными факторами риска осложнений со стороны ЖКТ являются: язвенный анамнез (наличие клинически выраженной язвы желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, выявленной при эндоскопическом исследовании, рентгенографии или визуально в ходе операции),

наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови.

Для оценки кардиоваскулярного риска предлагают использовать прогрессивную количественную оценку, основанную на применении таблицы SCORE (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет) [39, 40].

Авторы «Клинических рекомендаций...» предлагают три основных сценария применения НПВП: 1) использование любого НПВП при низкой вероятности развития осложнений — отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ и SCORE = 0; 2) использование наиболее безопасных НПВП без дополнительной профилактики или других НПВП на фоне медикаментозной профилактики осложнений при умеренной вероятности развития осложнений — наличие «неглавных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE = 1–4; 3) применение наиболее безопасных для ЖКТ или сердечно-сосудистой системы препаратов, обязательно в сочетании с активной медикаментозной профилактикой при высокой вероятности осложнений — наличие «главных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE ≥ 5.

Методом активной профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП).

По мнению экспертов, очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений (ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, хроническая сердечная недостаточность II ст. и более) следует рассматривать как противопоказание для использования любых НПВП. В такой ситуации с целью купирования боли рекомендуют применять комбинации парацетамола и опиоидов, локальное применение НПВП и глюкокортикостероидов.

При умеренном сочетанном риске, например, наличии диспепсии и уровне SCORE 1–4, предлагают выбирать «мягкие» неселективные НПВП [38].

Среди нежелательных эффектов, развивающихся на фоне приема НПВП, первое место занимают гастродуодениты, которые проявляются развитием эрозий и язв желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, а также кровотечениями, перфорациями и нарушениями проницаемости ЖКТ. Гастродуоденит может возникнуть у любого пациента,

принимающего НПВП любой группы [41, 42].

По данным F. Bradbury, частота поражения ЖКТ на фоне приема нимесулида (8,1%; n = 3807) была заметно ниже, чем при приеме диклофенака (12,1%; n = 3553), но не отличается от таковой при использовании ибупрофена (8,6%; n = 1470) [43]. A. Conforti и соавт. провели анализ спонтанных сообщений (n = 10608) о серьезных побочных эффектах, связанных с приемом различных НПВП за период с 1988 по 2000 гг. Частота гастродуоденитов при приеме нимесулида составила 10,4%, при использовании диклофенака — 21,2%, кетопрофена — 21,7%, пироксикама — 18,6% [44]. В результате мультицентрового исследования J. R. Laporte et al. [45] установлено, что 38% всех случаев кровотечений из верхних отделов ЖКТ у лиц старше 18 лет связаны с приемом НПВП, что составляет 152 на 1 млн населения в год. Наиболее высокий риск кровотечения отмечен при приеме кеторолака (24,7). При назначении рофекоксиба и мелоксикама он заметно выше (7,2 и 5,7 соответственно), нежели при использовании декскетопрофена (4,9), диклофенака (3,7), нимесулида (3,2), ацеклофенака (1,4) и целекоксиба (0,3).

Интересными представляются результаты исследования J. Castellsague и соавт., в котором изучен риск развития патологии ЖКТ при использовании НПВП. Относительный риск для пациентов, принимающих НПВП, составил 3,28, в частности: для рофекоксиба, целекоксиба и нимесулида — менее 2, для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама — не более 5, для кетопрофена, пироксикама и кеторолакса — более 5. При этом значения коэффициента частоты развития патологии ЖКТ за период между 2001 и 2008 гг. снизились на 50% [46].

Важным вопросом безопасного применения НПВП является оценка его влияния на функцию печени. Серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся выраженным внутриспеченочным холестазом или острой печеночной недостаточностью, возникают примерно у 1 из 10 тыс. больных, регулярно принимающих НПВП [47]. Механизм повреждения гепатоцитов связан с активацией хемооксигеназы-1 и работой системы цитохрома P450, в результате чего у пациента развивается гепатит [48]. По данным G. Traversa и соавт, частота изменения функции печени у больных, принимав-

ших НПВП в период с 1997 по 2001 г., составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. На фоне лечения нимесулидом она достигает 35,3, при применении диклофенака — 39,2, что ниже, чем при использовании кеторолака (66,8) и ибупрофена (44,6) [49].

Среди сердечно-сосудистых осложнений при лечении НПВП наиболее актуальным (особенно для больных пожилого возраста) является повышение уровня артериального давления (АД) и снижение эффективности некоторых гипотензивных препаратов (ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов). Наряду с повышением АД на фоне применения НПВП могут появляться или усиливаться признаки сердечной недостаточности, что связано с задержкой жидкости, менее выраженной при использовании избирательно селективных ингибиторов ЦОГ-2 [50]. Установлено, что у пациентов с артериальной гипертонией, принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ (диклофенак), формируются не только задержка натрия и увеличение объема внеклеточной жидкости, но и более значимая эндотелиальная дисфункция, что способствует повышению АД. В группе пациентов, принимающих нимесулид, данные о системной гемодинамике и эндотелиальной функции были сопоставимы с исходными показателями, что обосновывает возможность применения данного препарата у больных с артериальной гипертонией [51, 52]. В исследовании S. Curtis и соавт. показано, что риск сердечно-сосудистых осложнений (главным образом, инфаркта миокарда) на фоне приема ингибиторов ЦОГ-2 выше по сравнению с плацебо, но сопоставим со стандартными НПВП [53]. В исследовании A. Helin-Salmivaara и соавт. выявлено, что риск развития инфаркта миокарда при использовании нимесулида составляет 1,69, что сравнимо с таковым при назначении индометацина (1,56), ибупрофена (1,41), диклофенака (1,35) и напроксена (1,19) [54]. Описания случаев снижения скорости клубочковой фильтрации и развитие тубулоинтерстициального нефрита на фоне приема НПВП нуждаются в дальнейшем изучении [55].

Одним из наиболее популярных в ряде стран Европы (Италии, России и др.) НПВП является нимесулид [41, 46]. Согласно официальной инструкции к применению нимесулида в гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь, он главным образом инги-

бирует ЦОГ-2, подавляет синтез простагландинов (ПГ) в очаге воспаления. После приема внутрь нимесулид хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема однократной дозы нимесулида, составляющей 100 мг, достигается в среднем через 2–3 часа. Препарат выводится из организма главным образом с мочой (около 50% принятой дозы). Период полувыведения составляет 3,2–6 часов. Основными показаниями к применению этого препарата являются: острая боль (боль в спине и др.); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом [56].

В многочисленных исследованиях показано, что нимесулид примерно в 1,3–2,5 раза обладает большей селективностью по отношению к ЦОГ-2, нежели к ЦОГ-1 [57]. В отличие от НПВП, блокирующих только ферментную активность ЦОГ, нимесулид в терапевтических дозах способен ингибировать экспрессию ЦОГ-2, что доказано в эксперименте на культуре клеток синовиальных фибробластов [58]. Нимесулид способен ингибировать синтез основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), активность металлопротеиназ (ММП-3 и ММП-8), ответственных, в частности, за разрушение межклеточного матрикса хрящевой ткани при остеоартрозе, оказывать антигистаминное действие, а также вызывать блокаду фермента фосфодиэстеразы IV, снижая активность макрофагов и нейтрофилов [59]. Нимесулид препятствует апоптозу хондроцитов и тем самым тормозит развитие остеоартроза [60], причем действие нимесулида на апоптоз хондроцитов является дозозависимым.

Нимесулид, как и целекоксиб, способен замедлять неоангиогенез и тормозить рост опухоли [61]. Использование нимесулида приводит также к снижению активности аттенуированной ацетилхолинэстеразы, концентрации ФНО- α , уменьшает поведенческие нарушения и расстройства памяти, спровоцированные церебральной ишемией [62]. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что нимесулид снижает степень нейронального повреждения (снижение объема очага поражения, выраженности неврологического дефицита) и частоту геморрагических трансформаций ишемических очагов, вызванных тромболитической реперфузией при фокальной ишемии мозга за счет угнетения экспрес-

сии матриксных металлопротеиназ ММП-9 и ММП-2 [63].

Случаи развития гепатотоксических осложнений при применении нимесулида редки, и их частота не превышает таковые у других НПВП [48]. Сравнительный анализ побочных реакций со стороны печени, индуцированных нимесулидом и неселективными НПВП, включающий рандомизированные и постмаркетинговые КИ, показал, что нимесулид вызывает повышение уровня печеночных ферментов не чаще, чем «традиционные» НПВП [64, 65]. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение уровня аланин- и аспартатаминотрансферазы в 2 и более раз отмечается лишь у 0,4% больных, а при длительном многомесячном приеме не превышает 1,5% [47, 66]. Согласно данным Европейского агентства по лекарственным препаратам (European medicines agency, EMA), по состоянию на 2012 г. на 1 млн установленных суточных доз (DDD) нимесулида, принятых пациентами, приходилось 0,066 случая печеночной недостаточности [67].

Группа по изучению эффективности нимесулида (Consensus Report Group on Nimesulid) обозначила основные достоинства препарата: высокий профиль безопасности относительно осложнений со стороны ЖКТ, высокая кардиоваскулярная безопасность, выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект [47]. Низкую частоту поражения ЖКТ на фоне лечения нимесулидом объясняют не только ЦОГ-2-селективностью препарата, но и антигистаминным действием, приводящим к снижению секреции соляной кислоты в желудке [68].

Другим популярным в странах Европы НПВП является декскетопрофена трометамол. Согласно официальной инструкции к применению декскетопрофена трометамола в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения, механизм его действия связан с ингибированием синтеза ПГ на уровне ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Максимальная концентрация в сыворотке после внутримышечного введения декскетопрофена трометамола достигается в среднем через 20 (10–45) минут. Главным путем его выведения является конъюгация его с глюкуроновой кислотой с последующим выделением через почки. Период полувыведения составляет около 1–2,7 часа. Основными показаниями к применению этого препарата являются: купирование болевого синдрома различного генеза (ишал-

гия, радикулит, невралгии, зубная боль и др.); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата [69].

Новейший обзор ресурсов Medline, Embase и Cochrane Library показал, что декскетопрофен трометамол действительно обеспечивает быстрое и эффективное (сравнимое с опиатами) обезболивание при лечении острой боли различного происхождения (зубной боли, острых расстройств функции опорно-двигательного аппарата и др.) и хорошо переносится во время краткосрочного лечения [70, 71].

Заключение

При назначении НПВП крайне важно учитывать тип и характер боли, ее локализацию, помнить о серьезных заболеваниях, сопровождающихся болью, коморбидной патологии, а также о маскированной депрессии. Ввиду многообразия причин и «масок» боли, с одной стороны, большого числа НПВП, обладающих различным спектром безопасности и примерно одинаковой эффективностью, с другой стороны, для выбора оптимального НПВП целесообразно использовать пошаговые алгоритмы [72].

Поскольку диагностика многих хронических дегенеративных заболеваний центральной нервной системы нередко отсрочена во времени (например, при БП это обусловлено многообразием немоторных симптомов, которые предшествуют расстройству движений), с целью максимально быстрого купирования боли пациентам с коморбидной патологией показано назначение анальгетиков и (или) НПВП «по требованию» с последующим уточнением этиологии болевого синдрома. Надо иметь в виду, что при БП даже на фоне адекватного применения противопаркинсонических препаратов боль может персистировать вследствие выраженной скованности и гипокинезии, изменения позы и усугубления проявлений спондилоартрозов и спондилоартритов. Сохранение боли является основанием для продолжения приема НПВП. Следует помнить, что пациенты с БП относятся к старшей возрастной группе и у них имеется высокий риск развития осложнений со стороны как сердечно-сосудистой системы, так и желудочно-кишечного тракта, поэтому при выборе НПВП предпочтение надо отдавать наиболее безопасным препаратам.

Знания особенностей фармакодинамики и фармакокинетики НПВП позволяют рекомендовать для больных с коморбидной патологией центральной нервной системы применение препарата Дексалгин в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения с целью быстрого купирования острой боли «по требованию», а препарата Нимесил в гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь — в комплексном лечении пациентов, страдающих от боли в спине.

Своевременное и эффективное купирование острой боли позволяет предотвратить ее трансформацию в хроническую и обеспечить восстановление высокого качества жизни у больных с коморбидной патологией. ■

Литература

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur J Pain*. 2006. Vol. 10 (4). P. 287–333.
2. Данилов А., Данилов А. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М., 2012. 582 с.
3. Classification of Chronic Pain / Merskey H., Bogduk N. (Eds.). Seattle, Wash: IASP Press, 1994. P. 209–214.
4. Crucci G., Anand P., Attal N. et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment // *Eur J Neurol*. 2004. Vol. 11 (3). P. 153–162.
5. Лабзин Ю.А. К эпидемиологии нейрогенных болевых синдромов в г. Саратове. Саратов, 1989. С. 3–9.
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // *Боль*. 2008. № 3. С. 24–32.
7. ASCA resource guide to chronic pain medication & treatment [Электронный ресурс]. URL: <http://www.theasca.org/> (дата обращения: 02.11.2016).
8. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // *Eur Spine J*. 2006. Vol. 15. P. 169–191.
9. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности // *Клиническая медицина*. 2009. № 12. С. 69–71.
10. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность // *Лечащий Врач*. 2013. № 6. С. 66–68.
11. Fortin M., Lapointe L., Hudon C. et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review // *Health Qual Life Outcomes*. 2004. Vol. 20 (2). P. 51.
12. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // *Eur Spine J*. 2006. Vol. 15 (Suppl. 2). P. 169–191.
13. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С.Левина. М., 2017. 336 с.
14. Bach J. P., Ziegler U., Deuschl G., Dodel R., Doblhammer-Reiter G. Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050 // *Mov. Disord*. 2011. V. 26. № 12. P. 2286–2290.
15. Мильчакова А.Е., Понов Г.Р., Быков А.В., Гехт А.Б. Клинико-фармакоэкономический анализ применения препарата пирибедил (Проноран) в лечении болезни Паркинсона // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. Т. 108. № 4. С. 49–55.
16. Young Blood M. R., Ferro M. M., Munhoz R. P., Teive H. A., Camargo C. H. Classification and Characteristics of Pain Associated with Parkinson's Disease // *Parkinson's Dis*. 2016. V. 2016. Article ID 6067132, 8 p.
17. Паркинсон Дж. Эссе о дрожательном параличе / Пер. с англ. М.В. Селиховой, ред. И.В. Литвиненко. СПб: ВМА, 2010. 82 с.
18. Braak H., Del Tredici K. Neuroanatomy and Pathology of Sporadic Parkinson's Disease // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol*. 2009. V. 201. P. 1–119.
19. Titova N. V., Padmakumar C., Lewis S. J. G., Chaudhuri K. R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? // *J. Neural. Transm*. 2017. V. 124. № 8. P. 907–914.
20. Titova N. V., Qamar M. A., Chaudhuri, K. R. Biomarkers of Parkinson's disease: an introduction. In: *International Review of Neurobiology: Parkinson's Disease*. K. Bhatia, K. R. Chaudhuri, M. Stamelou (eds). Elsevier, Academic Press (OX), 2017. P. 183–193.
21. Титова Н.В., Чаудхари К.Рэй. Немоторные симптомы: «скрытое» лицо болезни Паркинсона // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений*. Рук. для врачей: по матер. IV Нац. конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С.Левина. М., 11–13 сентября 2017 г. 381 с.
22. Ozturk E. A., Kocer B. G. Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease // *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2018. V. 164. № 1. P. 190–195.
23. Махнее С.О., Левин О.С. Клинические варианты болевых синдромов при болезни Паркинсона // *Жур. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 2. С. 39–44.
24. Ford B. Pain in Parkinson's disease // *Clin. Neurosci*. 1998. V. 5. № 2. P. 63–72.
25. Махнее С.О. Болевые синдромы при болезни Паркинсона. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
26. Etchepare F., Rozenberg S., Mirault T. et al. Back problems in Parkinson's disease: an underestimated problem // *Joint Bone Spine*. 2006. V. 73. № 3. P. 298–302.
27. Broetz D., Eichner M., Gasser T. et al. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study // *Movement Disorders*. 2007. V. 22. № 6. P. 853–856.
28. Ozturk E. A., Gundogdu I., Kocer B., Comoglu S. et al. Chronic pain in Parkinson's disease:

- Frequency, characteristics, independent factors, and relationship with health-related quality of life // *J Back Musculoskelet Rehabil.* V. 30. № 1. P. 101–108.
29. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L., Lees A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 1992. V. 55. P. 181–184.
30. Gibb W. R., Lees A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idio-pathic Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 1988. V. 51. P. 745–752.
31. Левин, О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 256 с.
32. Кукушкин М. Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине // *ПМЖ.* 2014. № 11. С. 844–848.
33. Malanga G., Wolff E. Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics // *Spine J.* 2008. Vol. 8 (1). P. 173–184.
34. Kuritzky L., Samraj G. P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain // *J Pain Res.* 2012. Vol. 5. P. 579–590.
35. White A. P., Arnold P. M., Norvell D. C. et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence // *Spine (Phila Pa 1976).* 2011. Vol. 36 (21 Suppl). P. 131–143.
36. Luyten F. P., Geusens P., Malaise M. et al. A prospective randomised multicentre study comparing celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip // *Ann Rheum Dis.* 2007. Vol. 66 (1). P. 99–106.
37. Strand V., Simon L. S., Dougados M. et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib // *J Rheumatol.* 2011. Vol. 38 (12). P. 2625–2634.
38. Карамеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. М.: ИМА-Пресс, 2015. 36 с.
39. Lanas A., Tornero J., Zamorano J. L. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // *Ann Rheum Dis.* 2010. Vol. 69 (8). P. 1453–1458.
40. Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur Heart J.* 2003. Vol. 24 (11). P. 987–1003.
41. Карамеев А. Е. «Традиционные» нестероидные препараты: возрождение // *Consilium medicum. Неврология. Ревматология.* 2011. № 1. С. 13–20.
42. Helin-Salmivaara A. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 4. P. 403–408.
43. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // *Int. J. Clin. Pract. (Suppl).* 2004. Vol. 144. P. 27–32.
44. Conforti A. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug Saf.* 2001. Vol. 24. P. 1081–1090.
45. Laporte J. R. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Drug. Safety. 2004. Vol. 27 (6). P. 411–420.
46. Castellsague J. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013. Vol. 22 (4). P. 365–375.
47. Rainsford K. D. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Current medical research and opinion.* 2006. Vol. 22 (6). P. 1161–1170.
48. Teoh N. C., Farrell G. C. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Clin. Liver. Dis.* 2003. Vol. 7. P. 401–413.
49. Traversa G. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003. Vol. 327 (7405). P. 18–22.
50. Европейские рекомендации по лечению неспецифической боли в пояснично-крестцовой области в условиях первичной медицинской помощи. Реферат под науч. ред. Яхно Н. Н., Подчуфаровой Е. В. М.: Практическая медицина, 2010. С. 24.
51. Мареес В. Ю. и др. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертензией, остеопорозом и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии акупро или норваком (исследование ДОЦЕНТ) // *Серд. недостат.* 2005. № 8. С. 204–208.
52. Aw T. J. et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 490–496.
53. Curtis S. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib // *Curr Med Res Opin.* 2006. Vol. 22. P. 2365–2374.
54. Helin-Salmivaara A. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1657–1663.
55. Aronoff G. R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induced renal syndromes // *J Ky Med Assoc.* 1992. Vol. 90 (7). P. 336–339.
56. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74e11cd9-d080-48ca-9f96-35b2f18e9fac&t=dd0bb6e4-2733-47d8-83dc-0b08c035f582.
57. Famey J. P. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview // *Inflamm. Res.* 1997. Vol. 46. P. 437–446.
58. Di Battista J. A. et al. Differential regulation of interleukin-1 beta-induced cyclooxygenase-2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblast // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001. Vol. 19.
59. Kullich W., Nicksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a p lot clinical study // *Int. J. Clin. Pract.* 2002. Vol. 128 (Suppl. 1). P. 24–30.
60. Mukherjee P. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001. Vol. 19. P. 7–11.
61. Masferrer J. L. et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60 (5). P. 1306–1311.
62. Gaur V., Kumar A. Effect of nonselective and selective COX-2 inhibitors on memory dysfunction, glutathione system, and tumor necrosis factor alpha level against cerebral ischemia reperfusion injury // *Drug. Chem. Toxicol.* 2012. Vol. 35 (2). P. 218–224.
63. Wang Y., Deng X. L., Xiao X. H., Yuan B. X. A non-steroidal anti-inflammatory agent provides significant protection during focal ischemic stroke with decreased expression of matrix metalloproteinases // *Curr. Neurovasc. Res.* 2007. Vol. 4 (3). P. 176–183.
64. Игнатюв Ю. Д., Кукуев В. Г., Мазуров В. И. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
65. Davis R., Brogden R. N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // *Drugs.* 1994. Vol. 48. P. 431–454.
66. Bennett A. Nimesulide a well-established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors.* Ed. Vein J. R., Botting R. M. William Harvey Press. P. 524–540.
67. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use. EMA/73856/2012, Procedure number: EMEA/H/A-31/1261 <http://www.ema.europa.eu>.
68. Tavares I. A., Borrelli F., Welsh N. J. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001. Vol. 19 (Suppl. 22). P. 13–15.
69. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d50a406f-3c03-4ffd-95e4-c28121f644b9&t=f756c481-0735-4177-ad09-d4e4ec2dc703.
70. Hanna M., Moon J. Y. A review of dextropropfen trametamol in acute pain // *Curr Med Res Opin.* 2018. 23: 1–32.
71. Moore R. A., Gay-Escoda C., Figueiredo R. et al. Dextropropfen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain // *J Headache Pain.* 2015. 16: 541.
72. Колоколов О. В., Ситкали И. В., Колоколова А. М. Ноцицептивная боль в практике невролога: алгоритмы диагностики, адекватность и безопасность терапии // *ПМЖ.* 2015. № 12. С. 664–667.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Психотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра интегративной медицины ИПО, Москва	Психиатры	10.09–17.12	3 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней ИПО, Москва	Неврологи	03.09–24.12	4 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва	Акушеры-гинекологи	10.09–05.10	1 мес
Пульмонология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра детских болезней лечебного факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.09–25.12	4 мес
Болезни печени	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	17.09–21.09	1 нед
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи общей практики	03.09–21.12	4 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	03.09–21.12	4 мес
Дерматовенерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	03.09–21.12	4 мес
Психопатология, клиника, терапия и профилактика алкоголизма, наркоманий и токсикоманий	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи	10.09–20.10	1 мес
Нефрология	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	10.09–17.12	3 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва	Акушеры-гинекологи	12.09–23.10	1 мес
Кардиология	МГМСУ, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	03.09–27.10	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	10.09–06.10	1 мес
Инфекционные болезни	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты	01.10–27.10	1 мес
Клиническая электрокардиография и другие неинвазивные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (с освоением методов суточного мониторинга ЭКГ и АД)	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи функциональной диагностики	04.10–31.10	1 мес

К сожалению, по техническим причинам в статье «Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых» (К. Е. Зоткина, О. М. Лесняк) в № 5 2018 была допущена ошибка. На стр. 80 следует читать: **ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург**. Редакция приносит извинения.

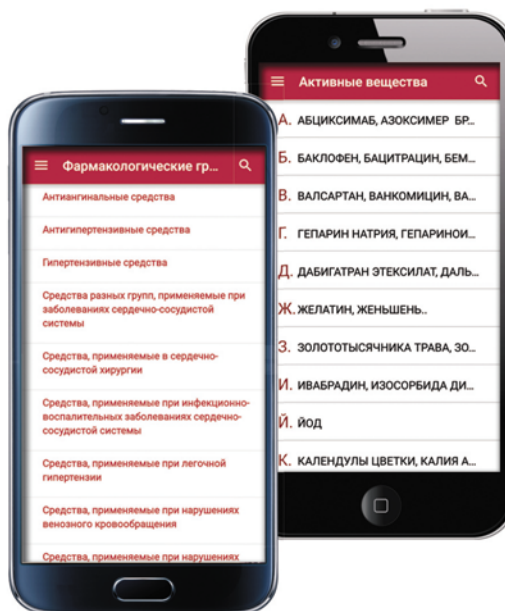
мобильное приложение **ViDAL® Кардиология**



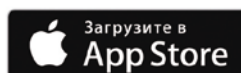
VIDAL Кардиология - справочник для
врачей-кардиологов, кардиохирургов и врачей общей
практики.

Полная информация по неврологическим препаратам,
проверка лекарственного взаимодействия и удобный
поиск!

Чтобы скачать приложение,
введите **VIDAL Кардиология**
в поиске Apple Store или
Google Play или отсканируйте QR-код:



Реклама



Румалон®

гликозаминогликан-пептидный комплекс
раствор для инъекций 1 мл № 25
1 мл № 10

Уникальный ГАГ-пептидный комплекс
работает в трех направлениях
при остеоартрите:

- ✓ Достоверно замедляет деградацию хряща
- ✓ Устраняет синовит
- ✓ Уменьшает проявления энтезиопатии



NB!

- ✓ Оказывает комплексное воздействие на все структуры сустава
- ✓ Достоверно снижает боль в короткие сроки
- ✓ Эффект нарастает даже после окончания курса (последствие от полугода и более)
- ✓ Улучшает качество жизни
- ✓ Безопасен у коморбидных пациентов



Реклама