

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ

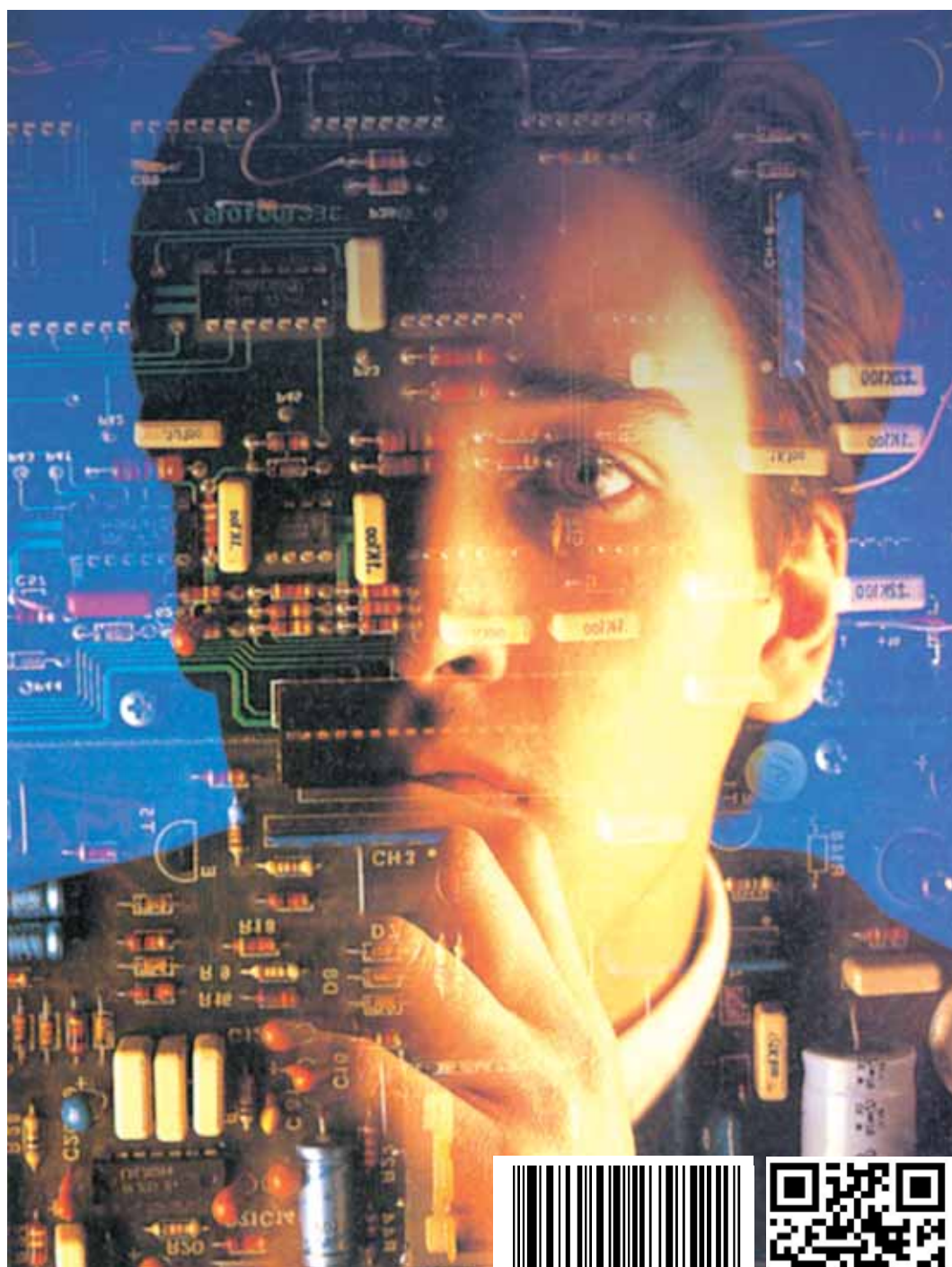
Коррекция сердечной недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда; алгоритм обследования пациента с периферическими отеками

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Кислотозависимые заболевания: вопросы терапии, в т. ч. пациентов с некислыми рефлюксами и кислотным карманом; роль кишечной микрофлоры и пробиотиков в поддержании здоровья

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

ХОБЛ: малоизученные факторы риска и место ингаляционных кортикостероидов в лечении; иммунопатогенез саркоидоза; хирургическая диагностика диффузных поражений легких; фармакотерапия бронхиальной астмы и внебольничной пневмонии



4 602009 279522





120
лет

со дня рождения
В.Х. Василенко

- 16-17 февраля, **Саратов**, 29-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.saratov.rnmot.ru
- 2-3 марта, **Курск**, 30-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.kursk.rnmot.ru
- 23-24 марта, **Великий Новгород**, 31-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.vnovgorod.rnmot.ru
- 13-14 апреля, **Пермь**, 32-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm.rnmot.ru
- 20-21 апреля, **Нижний Новгород**, IV Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 16-17 мая, **Москва**, I Всероссийская конференция молодых терапевтов
www.molodieterapevti.rnmot.ru
- 25-26 мая, **Пятигорск**, 33-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk.rnmot.ru
- Даты уточняются, **Саранск**, Конференция РНМОТ, посвященная 50-летию Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
- 8-9 июня, **Владивосток**, I Съезд терапевтов Дальневосточного федерального округа
www.vladivostok.rnmot.ru
- 22-23 июня, **Махачкала**, 34-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.dagestan.rnmot.ru
- 14-15 сентября, **Владикавказ**, 35-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.vladikavkaz.rnmot.ru
- 21-22 сентября, **Казань**, Съезд терапевтов Республики Татарстан
www.kazan.rnmot.ru
- 5-6 октября, **Ростов-на-Дону**, V Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov.rnmot.ru
- 19-20 октября, **Тюмень**, 36-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.tyumen.rnmot.ru
- 26-27 октября, **Вологда**, 37-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.vologda.rnmot.ru
- 22-24 ноября, **Москва**, XII Национальный Конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru
- 14-15 декабря, **Уфа**, 38-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.ufa.rnmot.ru

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Содержание:

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ

Пациент пожилого возраста с инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью. Возможности медикаментозной терапии в улучшении прогноза

147

О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, Р.С. Тарасов

Отечный синдром в практике кардиолога: алгоритм клинической диагностики и диуретическая терапия

153

А.А. Кириченко

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Антациды: востребованы ли они в эру ингибиторов протонной помпы?

157

В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук

Влияние препарата Иберогаст на объем проксимального отдела желудка, антропилородуоденальную моторику и опорожнение желудка у здоровых субъектов мужского пола (реферат)

162

О.Н. Минушкин, Т.С. Шиндина

Консервативное лечение геморроя: опыт применения препаратов Релиф

169

Л.А. Благодарный

Экспертный совет «Академия нутрициологии и микробиологии пищеварительного тракта»

174

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение

177

Н.А. Хитров

Интегративный обзор доказательств эффективности антигомотоксичного препарата Траумель

185

Робберт ван Хазелен

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Главный редактор раздела –
профессор И.В. Лещенко

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ

Все ли факторы риска ХОБЛ мы учитываем?

200

И.И. Баранова, И.В. Лещенко

Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016)

206

А.А. Визель, И.Ю. Визель

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Трудности дифференциальной диагностики в практике врача-пульмонолога: гранулематоз с полиангиитом

211

И.В. Демко, Н.В. Гордеева, М.Г. Мамаева, И.В. Матвеева, А.Ю. Крапошина, И.А. Соловьева, Е.А. Собко, С.В. Зеленый, М.М. Локтионова

Хирургическая диагностика диффузных поражений легких и внутригрудных лимфаденопатий. Состояние вопроса

214

И.Я. Мотус, А.В. Баженов, Н.В. Раевская, А.С. Цвиренко, Р.Т. Басыров

Гигантская хондронидная гамартома легкого множественно-узловатого строения

218

Л.М. Гринберг, Н.Е. Костерина, П.Б. Коротков

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Современная фармакотерапия бронхиальной астмы: приоритеты в достижении контроля вне зависимости от степени тяжести

221

Р.С. Фассахов

Ингаляционные глюкокортикоиды при хронической обструктивной болезни легких: каково их место в лечении этого заболевания?

227

А.В. Емельянов

Макролиды: значение и безопасность для лечения пневмонии

232

И.В. Лещенко

Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Пациент пожилого возраста с инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью. Возможности медикаментозной терапии в улучшении прогноза

Член-корр. РАН О.Л. Барбараш^{1,2}, д.м.н. В.В. Кашталап^{1,2}, д.м.н. Р.С. Тарасов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Острые коронарные синдромы (ОКС) остаются одной из основных причин смертности и инвалидизации в экономически развитых странах, включая Российскую Федерацию. Известно, что сердечная недостаточность в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) повышает риск развития госпитальной летальности в 3–4 раза и на 55% – в первые 30 дней после ОКС. Коррекция сердечной недостаточности у этой группы больных носит обязательный, жизнеспасающий характер. Особенно актуален подбор медикаментозной терапии у пациентов уязвимой группы – пожилого и старческого возраста. Представленный в статье клинический случай является пример реальной клинической практики, когда доступная медикаментозная терапия, улучшающая прогноз пожилых пациентов с ОКС, не всегда используется практическими врачами. В данном клиническом примере обращает на себя внимание факт неиспользования как после первичного, так и после повторного ИМ на госпитальном и амбулаторном этапах терапевтических возможностей антагонистов минералокортикоидных рецепторов. В статье приводится обзор препарата эплеренон – первого и пока единственного селективного блокатора рецепторов альдостерона, зарегистрированного специально для терапии сердечной недостаточности после ИМ, длительный прием которого связан с улучшением выживаемости при добавлении к стандартной терапии при сердечной недостаточности после перенесенного ИМ, в т. ч. у пациентов пожилого возраста с ОКС.

Ключевые слова: пожилой пациент, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, эплеренон.

Для цитирования: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Тарасов Р.С. Пациент пожилого возраста с инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью. Возможности медикаментозной терапии в улучшении прогноза // РМЖ. 2017. № 3. С. 147–152.

ABSTRACT

Elderly patient with myocardial infarction complicated by heart failure. Medical therapy options for prognosis improvement

Barbarash O.L.^{1,2}, Kashtalap V.V.^{1,2}, Tarasov R.S.¹

¹Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases, Kemerovo

²Kemerovo State Medical University

Acute coronary syndromes (ACS) are the leading causes of death and disability in developed countries, including the Russian Federation.

It is known that heart failure in the acute period of myocardial infarction (MI) increases the risk of in-hospital mortality by 3–4 times and by 55% in the first 30 days after ACS. Correction of heart failure in this group of patients is mandatory and has a life-saving character. The selection of drug therapy is particularly important for the patients of "vulnerable" groups – the elderly and senile age. The article presents a clinical case as an example of real clinical practice which illustrates the situation when the available drug therapy that improves the prognosis for elderly patients with ACS is not always used by practical doctors. This clinical case draws attention to the fact of non-use, after both the initial and repeated myocardial infarction, of the mineralocorticoid receptors antagonists during in-hospital and outpatient therapy. The article provides an overview of the drug Eplerenone – the first and the only selective blocker of aldosterone receptors, which is registered specifically for the treatment of heart failure after myocardial infarction, and its long-term use is associated with the survival growth when added to a standard heart failure therapy after myocardial infarction, including elderly patients with ACS.

Key words: elderly patient, mineralocorticoid receptor antagonists, acute coronary syndrome, myocardial infarction, chronic heart failure, Eplerenone

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Tarasov R.S. Elderly patient with myocardial infarction complicated by heart failure. Medical therapy options for prognosis improvement // RMJ. 2017. № 3. P. 147–152.

Инфаркт миокарда (ИМ) является актуальной проблемой современной медицины, поскольку заболеваемость, инвалидизация и смертность, обусловленные им, остаются на высоком уровне в развитых странах [1]. По данным официальной статистики, в России с 2002 по 2012 г. смертность

от болезней системы кровообращения снизилась на 18,7%, смертность от ишемической болезни сердца – на 8,3%, при этом смертность от ИМ увеличилась на 7,3% [2]. Экономический ущерб от ИМ и инсультов в России составляет ежегодно до 30 млрд руб. [3]. Вследствие этого значительные организационные и лечебно-профилактические меро-

приятия на государственном уровне предпринимаются именно в отношении улучшения подходов к ведению пациентов с ИМ. Задача практикующего врача – назначать терапию, улучшающую выживаемость пациента с ИМ в каждом конкретном случае.

Известно, что сердечная недостаточность в остром периоде ИМ повышает риск развития госпитальной летальности в 3–4 раза и на 55% – в первые 30 дней после острого коронарного синдрома (ОКС) [4]. Профилактика и коррекция клинических проявлений сердечной недостаточности у этой группы больных носит обязательный, жизнепасающий характер, применение лекарственных препаратов с этой целью может значительно снизить раннюю и отдаленную смертность от ИМ. Особенно актуален подбор медикаментозной терапии у пациентов уязвимой группы – пожилого и старческого возраста. Представленный в статье клинический случай являет пример реальной клинической практики, когда доступная медикаментозная терапия, улучшающая прогноз пожилых пациентов с ОКС, не всегда используется практическими врачами.

Клинический случай

Пациент В., 76 лет, пенсионер, рост 160 см, вес 60 кг. Поступил в приемное отделение Кузбасского кардиологического центра 10 февраля 2016 г. по экстренным показаниям с жалобами на рецидивирующие в течение последних 2-х дней приступы сердечной астмы в покое, нарастающую слабость.

Из анамнеза: артериальная гипертензия регистрируется в течение 20 лет, максимальные цифры артериального давления (АД) – до 180/100 мм рт. ст. На фоне лечения адаптирован к АД 125/90 мм рт. ст. В 2005 г. перенес острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с остаточными явлениями грубого неврологического дефицита (афазии и гемипареза справа). Передвижения пациента ограничены квартирой. В 2008 г. без предшествующей стенокардии перенес ИМ передней локализации. Тогда же проведена коронарография, выявившая многососудистое поражение коронарных артерий (стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в дистальном сегменте – 75%, субтотальный стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) – 99%). Коллегиально определена консервативная тактика ведения пациента в связи с его отказом от последующего коронарного шунтирования.

После выписки из стационара в постинфарктном периоде выявлена дисфункция левого желудочка со снижением фракции выброса до 42% и формированием постинфарктной тромбированной аневризмы верхушки. В течение последующих лет пациент отмечал одышку в пределах II–III функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA. Постоянно принимает: эналаприл 20 мг/сут; ацетилсалициловую кислоту 150 мг/сут; карведилол 25 мг/сут; симvastатин 40 мг/сут.

Настоящее ухудшение развилось в виде сердечной астмы в течение 2-х суток. На догоспитальном этапе 10.02.2016 по ЭКГ зафиксирован пароксизм желудочковой тахикардии со снижением АД до 80/60 мм рт. ст., купированный внутривенным введением амиодарона 300 мг (рис. 1). Кроме того, на этапе скорой медицинской помощи внутривенно введены следующие препараты: морфин 1,0% 1,0 мг; фуросемид 40 мг; дофамин инфузионно 5,0 мл на 250 мл хлорида натрия 0,9%. Из сопутствующей патологии: в течение 12 лет язвенная болезнь желудка, в настоящее время вне обострения, и в течение 7 лет хронический пиелонефрит на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы и мочекаменной болезни.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на одышку в положении сидя, слабость. При осмотре врачом приемного отделения определено ясное сознание и моторная афазия. АД – 118/70 мм рт. ст., частота сокращений сердца (ЧСС) – 62 уд/мин, при аускультации тоны сердца ритмичные, в нижних отделах легких мелкопузырчатые влажные хрипы, слева ослабление везикулярного дыхания, частота дыхания (ЧД) – 21 в минуту.

Представлены результаты обследования пациента.

Общий анализ крови: гемоглобин – 167 г/л; эритроциты – $5,36 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $10,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты – 326×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: тропонин I – 2,99 нг/мл (норма до 0,4 нг/мл); калий сыворотки – 4,0 ммоль/л; натрий – 141 ммоль/л; сахар крови – 10,2 ммоль/л (тощаковая гликемия утром следующих суток – 5,5 ммоль/л); креатинкиназа общей фракции – 488 Ед/л; креатинкиназа МВ-фракции – 52,2 Ед/л (норма до 25 Ед/л); креатинин крови – 112 мкмоль/л (норма 62–124 мкмоль/л); мочевины – 13,1 ммоль/л (норма 3,8–7,3 ммоль/л); общий холестерин – 5,7 ммоль/л.

Коагулограмма: РФМК – 5,5 мг% (норма до 3 мг%); АЧТВ – 23 с; МНО – 1,22.

Кислотно-щелочное состояние: pH – 7,236; pCO₂ – 44,7 мм рт. ст.; pO₂ – 23 мм рт. ст.; BEd = –8,5 (метаболический ацидоз).

Скорость клубочковой фильтрации: по формуле MDRD: 58,8 мл/мин/1,73 м²; по формуле CKD-EPI: 54 мл/мин/1,73 м².

Заключение по ЭКГ в приемном отделении: ритм синусовый, ЧСС 67 уд/мин. Поздние одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы. АВ-блокада I степени. Рубцовые изменения в передней стенке левого желудочка с аневризмой. Необходимо исключить течение повторного ИМ в передней стенке левого желудочка в зоне рубца (рис. 2).

ЭхоКГ от 10.02.2016: КДР – 5,8 см; левый желудочек по Тейхольцу: конечный систолический размер – 5,0 см, конечный диастолический объем – 167 мл, конечный систолический объем –



Рис. 1. Электрокардиограммы пациента на этапе скорой медицинской помощи

118 мл, фракция выброса левого желудочка – 29%; размер левого предсердия – 4,4 см; межжелудочковая перегородка – 1,1 см; аорта – 3,8 см; ударный объем – 49 мл. Ультразвуковые признаки аневризмы верхушки левого желудочка на участке 5 см. На митральном клапане выявлена регургитация II–III степени. На аортальном клапане – регургитация в выходном отделе левого желудочка, кальциноз створок. Градиент на аортальном клапане – 9 мм рт. ст. На трикуспидальном клапане определена регургитация I степени. Систолическое давление в легочной артерии – 38 мм рт. ст. **Заключение:** гипертрофия и дилатация левого желудочка, левого предсердия, сократительная способность миокарда левого желудочка выражено снижена. Склероз аорты с поражением аортального клапана, относительная недостаточность митрального клапана. Легочная гипертензия.

Рентгенография органов грудной клетки от 10.02.2016: расширение сердца в поперечнике, усиление легочного рисунка в S10 слева, как проявление левосторонней нижнедолевой пневмонии (рис. 3).

Диагноз, выставленный при поступлении пациента в стационар

Основной диагноз: ишемическая болезнь сердца. ИМ от 9–10.02.2016, повторный (2), Q-необразующий, передний распространенный, без подъема сегмента ST, астматический вариант начала, осложненный пароксизмом желудочковой тахикардии от 10.02.2016 (купирована медикаментозно на этапе скорой медицинской помощи), сердечной астмой, Killip II. Постинфарктный (2008) кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность IIА, функциональный класс IV. Относительная недостаточность митрального клапана III степени. Хроническая тромбированная аневризма левого желудочка.

Фоновая патология: гипертоническая болезнь III, риск 4 (очень высокий). Поздний восстановительный период острого нарушения кровообращения в 2005 г. Моторная афазия. Правосторонний гемипарез.

Сопутствующая патология: язвенная болезнь желудка, ремиссия; мочекаменная болезнь; хронический вторичный пиелонефрит; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; хроническая болезнь почек 3А.

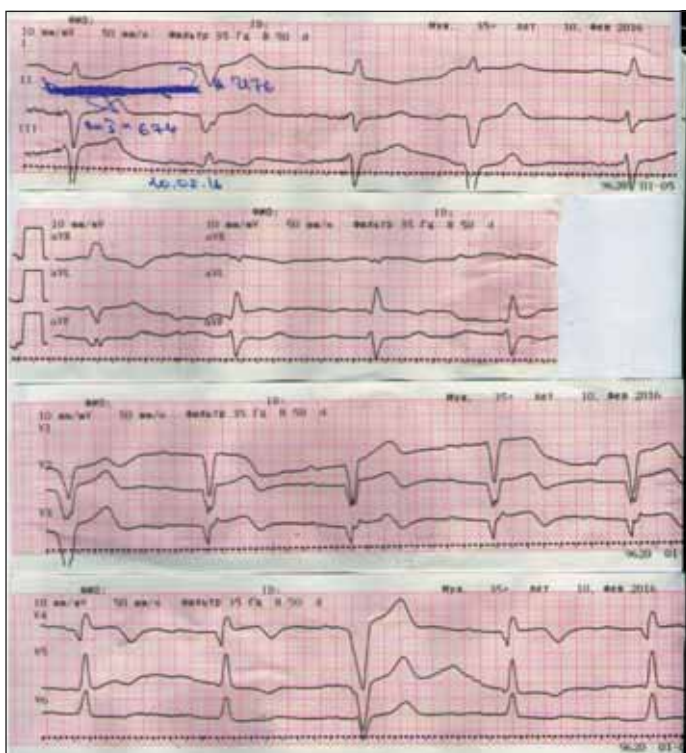


Рис. 2. Электрокардиограммы пациента при поступлении в стационар

При оценке состояния пациента в приемном отделении с помощью шкалы GRACE определены показания для экстренного проведения коронарографии (185 баллов по шкале GRACE, что соответствует высокому риску ишемических осложнений в течение 30 дней и 50% риску развития летального исхода в ближайшие 6 мес. По шкале риска развития геморрагических осложнений CRUSADE для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST определено 46 баллов, что отражает высокий риск развития госпитальных кровотечений (11,1%).

По результатам коронарографии, выполненной трансрадиальным доступом, выявлены хроническая окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА) от ствола левой коронарной артерии (ЛКА), стеноз ствола ЛКА в проксимальном сегменте до 30%, стеноз I диагональной ветви – 70%, стеноз огибающей артерии – 30%, правая коронарная артерия (ПКА) – без значимых атеросклеротических особенностей. Выявлены развитые коллатерали из ПКА в зону ЛКА (рис. 4). Заключение рентгеноэндоваскулярного хирурга и кардиолога: консервативное ведение, поскольку возможность применения чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования на момент поступления отсутствует из-за тяжести состояния, коморбидной патологии и низкого реабилитационного потенциала.

В течение 24 ч пациент находился в отделении реанимации и интенсивной терапии под мониторным наблюдением. Проявления острой сердечной недостаточности были купированы консервативно (оксигенотерапия, инфузия добутамина, фуросемид 40 мг/сут). Гипертермия не выявлена. Назначены препараты: ацетилсалициловая кислота 125 мг/сут; клопидогрел (без нагрузочной дозы с учетом возраста пациента) 75 мг/сут; аторвастатин 40 мг/сут; эноксапарин подкожно 0,8 мл/сут.

На 2-е сутки пациент переведен в блок интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии, где продолжалось наблюдение и проводилась инфузия добутамина, амиодарона 600 мг/сут.



Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента на стационарном этапе

Продолжена терапия эноксапарином подкожно 0,8 мл/сут, ацетилсалициловой кислотой 75 мг/сут, клопидогрелом 75 мг/сут, аторвастатином 40 мг/сут, омега-3 20 мг/сут, карведилолом 12,5 мг/сут, фуросемидом 40 мг/сут, цефалоспорином 2 г/сут для лечения застойной пневмонии.

С 3.10.2016 пациент находился в общей палате, уход осуществлялся родственниками. По результату проведения холтеровского мониторинга от 15.02.2016 выявлена желудочковая экстрасистолия в пределах I градации по Lown. По данным центрального дуплексного сканирования экстракраниальных артерий: окклюзия внутренней сонной артерии слева и субтотальный стеноз ее справа (рис. 5).

Заключение сосудистого хирурга: оперативное лечение не показано из-за высокого риска развития осложнений. Пациент выписан через 14 дней пребывания в стационаре на амбулаторное долечивание с рекомендациями приема препаратов, назначенных в стационаре: ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут в течение 12 мес. на фоне приема омега-3 20 мг/сут; аторвастатин 40 мг/сут под контролем липидограммы; карведилол 12,5 мг/сут с контролем ЧСС; фуросемид 40 мг/сут с контролем диуреза и массы тела; рамиприл 5 мг/сут с контролем АД.

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует распространенную ситуацию, с которой сталкиваются врачи достаточно часто, когда пожилому пациенту с ОКС и на-

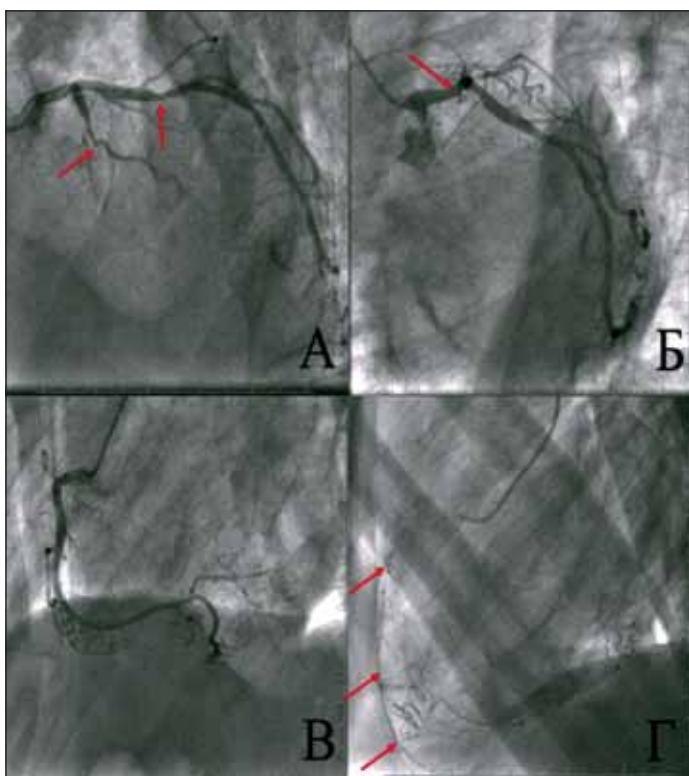


Рис. 4. Коронарограмма пациента:

А – хроническая окклюзия среднего сегмента передней нисходящей артерии и гемодинамически незначимый стеноз среднего сегмента огибающей артерии (левая краниальная проекция);

Б – гемодинамически незначимый стеноз дистального сегмента ствола левой коронарной артерии (левая каудальная проекция);

В – неровность контуров правой коронарной артерии (левая краниальная проекция);

Г – заполнение окклюзированной передней нисходящей артерии (указано стрелками) через межсистемные коллатерали из системы правой коронарной артерии (боковая проекция).

личием показаний для реваскуляризации коронарного и некоронарных бассейнов отказывают в таковой ввиду противопоказаний. За последние несколько десятилетий количество госпитализированных с ОКС больных старше 65 лет непрерывно увеличивается [5]. Пожилые люди, особенно старшие возрастные группы, преобладают в общей популяции в индустриально развитых странах. Например, в регистровом исследовании VIGOUR доля пациентов в возрасте ≥ 75 лет с ОКС без элевации сегмента ST составляла около 18%, в регистрах GRACE – 32%, NRM – 37%, CRUSADE – 38% [6]. С другой стороны, доля пациентов старше 85 лет с ОКС в большинстве клинических исследований составляла не более 2%, что не позволяет их результаты полностью экстраполировать в реальную клиническую практику [7]. Согласно предложению Американской ассоциации сердца и Общества кардиологии по гериатрии, при лечении ОКС предлагается выделять несколько возрастных групп: < 65 лет, 65–74 года, 75–84 года, ≥ 85 лет [8]. Авторы признают, что такое деление отражает не только особенности клинического статуса больных (большая частота осложнений острого периода ИМ у пожилых больных) и течения ОКС (больше число атипичных и стертых форм начала ОКС), но и фактически складывающуюся в практическом здравоохранении ситуацию с доступностью для пациентов с ОКС эффективных методов реваскуляризации и полнокомпонентной терапии. Доказано, что с увеличением возраста повышается частота метаболических факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, метаболический синдром), тяжесть мультифокального атеросклероза и, как следствие, встречаемость ОКС без подъема сегмента ST вне зависимости от их этнической принадлежности, что говорит об универсальности влияния возрастного фактора на течение сердечно-сосудистых патологий [9, 10].

Коморбидность является одним из частых проявлений пожилого и старшего возраста. Почечная дисфункция, особенно если она вовремя не диагностирована, может значительно увеличить риск возникновения неблагоприятных исходов и геморрагических осложнений. Данная патология, диагностическим критерием которой является снижение скорости клубочковой фильтрации, согласно результатам исследования CRUSADE, присутствует у 9% пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [11]. Эта патология имеет большое значение, поскольку многие лекарственные средства, применяемые в лечении ОКС, имеют почечный путь выведения, и на это следует обращать внимание при планировании лечения пожилых больных [12]. При этом с увеличением возраста у пациентов с ОКС и почеч-

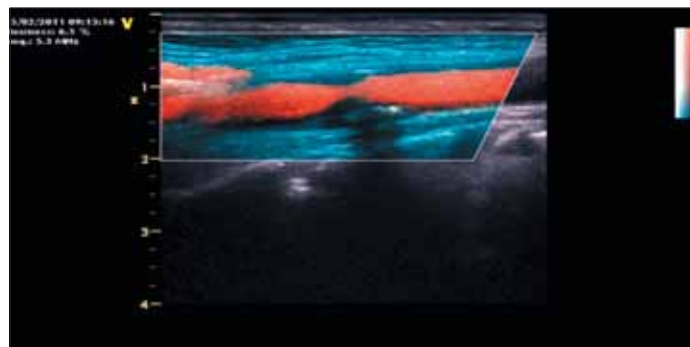


Рис. 5. Центральное дуплексное сканирование: субтотальный стеноз внутренней сонной артерии справа

ной дисфункцией закономерно снижается частота выполнения любой реперфузии, что значительно ухудшает их прогноз.

Необходимо отметить, что пациентам пожилого возраста часто не проводят реперфузию по объективным причинам.

1. С возрастом увеличивается количество противопоказаний к проведению реперфузии (хроническая болезнь почек относится к таковым, однако не для 3А стадии, как у пациента в представленном клиническом случае).

2. Характерная для пожилых пациентов атипичная картина манифестации ИМ приводит к позднему обращению за медицинской помощью (представленный клинический случай иллюстрирует астматический вариант начала ОКС).

3. У пациентов пожилого возраста ОКС протекает с большим количеством осложнений, чем у молодых больных (частота острой сердечной недостаточности при поступлении пациента с ОКС закономерно увеличивается с возрастом, что зарегистрировано при поступлении у пациента в представленном клиническом случае).

Другими факторами, влияющими на выбор врача в пользу консервативной тактики при ОКС у пациентов пожилого и старческого возраста, являются: тяжесть острой сердечной недостаточности при поступлении, высокая степень коморбидности, тяжесть мультифокального атеросклероза, переоценка врачом риска геморрагических осложнений и контраст-индуцированной нефропатии, сомнения в благоприятном исходе открытой реваскуляризации миокарда [13].

Таким образом, пациент пожилого возраста с ОКС чаще, чем молодой больной, оказывается в дискриминированном положении относительно доступности всех видов терапии, улучшающей прогноз. Такая позиция практических врачей называется «эйджизм» и, безусловно, подлежит переоценке с позиции результатов регистровых исследований, которые показывают более значимый позитивный эффект коронарных вмешательств для прогноза у пожилых пациентов с ОКС [14].

Примером эйджизма в определенной степени является представленный клинический случай. После перенесенного первичного ИМ пациенту было показано проведение коронарного шунтирования, от которого пациент отказался. Можно предполагать, что и врачи недостаточно активно настаивали на жизненной необходимости реваскуляризирующей процедуры в условиях тяжелого коронарного атеросклероза, постинфарктной дисфункции левого желудочка. При развитии повторного ИМ пациенту было отказано и в проведении elective эндоваскулярного вмешательства, обоснованием этому послужили тяжесть состояния, коморбидная патология (хроническая болезнь почек 3А стадии) и низкий реабилитационный потенциал на момент оценки показаний для вмешательства. Все эти причины выглядят малоубедительными с позиции клинических рекомендаций и настаивают скорее на полное выполнение всех пунктов руководств, чем на консервативное ведение данного больного. Высокий риск кровотечений у данного пациента может быть снижен использованием (как это и было сделано) трансрадиального доступа при проведении коронарографии, применением ингибиторов протонной помпы для профилактики желудочно-кишечных кровотечений, введением антикоагулянтов с более низким, чем у гепарина, риском кровотечений и специфических

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

*Эспиро снижает смертность у пациентов
с сердечной недостаточностью
и перенесших инфаркт миокарда*



 **акрихин**

Информация для медицинских
и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail. 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

осложнений, таких как гепарин-индуцированная тромбоцитопения (например, бивалирудин) [15, 16].

Тем не менее ведение пациента было определено при поступлении в стационар и не пересматривалось далее в связи с достаточно благоприятным течением повторного сердечно-сосудистого события. Пациент получал, на первый взгляд, хорошо подобранную терапию в полном объеме. Есть ли дополнительные неиспользованные возможности для оптимизации прогноза и консервативной тактики ведения у пациента пожилого возраста с ОКС, с дисфункцией миокарда левого желудочка, мультифокальным атеросклерозом и хронической болезнью почек? Долгосрочный прогноз таких больных остается малоблагоприятным с учетом вышеперечисленной сопутствующей патологии, поэтому к выбору медикаментозной терапии в этом случае необходимо подходить максимально ответственно на всех этапах ведения таких пациентов.

В данном клиническом примере обращает на себя внимание факт неиспользования как после первичного, так и после повторного ИМ на госпитальном и амбулаторном этапах терапевтических возможностей антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

В клинических рекомендациях по ведению больных с ИМ есть позиция с уровнем доказательности IB, про которую врачи часто забывают в своей практической деятельности: «Пациенту с ИМ с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка $\leq 40\%$, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом при отсутствии почечной недостаточности и гиперкалиемии необходимо назначать антагонист альдостерона (предпочтительнее эплеренон)» [17].

Впервые роль эплеренона в терапии пациентов с ОКС была показана в международном рандомизированном сравнительном исследовании EPHEUS (Eplerenone Post – acutemyocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study), куда были включены 6642 пациента на 3–14-й день от развития острого ИМ, осложненного систолической дисфункцией левого желудочка ($ФВ \leq 40\%$) и сердечной недостаточностью, в т. ч. преходящей [18].

Больные в исследовании EPHEUS исходно находились на оптимальной терапии, включавшей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны (86%), бета-адреноблокаторы (75%), диуретики (60%), ацетилсалициловую кислоту (88%) и статины (47%), и были разделены на 2 группы: одна из них принимала эплеренон, другая – плацебо. Средняя доза эплеренона в исследовании равнялась 42,6 мг/сут, период наблюдения составил 16 мес. Результаты исследования EPHEUS убедительно показали, что добавление эплеренона к стандартной терапии в ранние сроки острого ИМ, осложненного сердечной недостаточностью, приводит к снижению риска общей смертности на 31% в течение 30 дней после ОКС и на 15% в течение 16 мес. наблюдения, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. В группе с тяжелой систолической дисфункцией ($ФВ \leq 30\%$) снижение общей смертности составило 21% за весь период наблюдения пациентов в исследовании. В общей группе больных с ИМ и приемом эплеренона на 21% снижался риск внезапной смерти за весь период наблюдения, а в группе больных с тяжелой постинфарктной дисфункцией – на 33%. Важно отметить, что эффект от проводимого лечения эплереноном развивается быстро – начиная с 30-го дня от момента начала терапии [19].

Особенно эффективен оказался эплеренон на фоне стандартной терапии у пациентов старше 75 лет с сердечной недостаточностью и почечной дисфункцией (скорость

клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²). За 3 года наблюдения у данных больных снизилась частота смертности и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [20].

Такие убедительные результаты применения эплеренона (Эспиро) связаны с тем, что он избирательно блокирует рецепторы альдостерона. Известно, что максимально высокий уровень альдостерона отмечается у пациентов до и после развития ИМ и при застойной сердечной недостаточности, что влечет ряд неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: прогрессирование сердечной недостаточности (за счет патологического ремоделирования левого желудочка) и повышение риска внезапной сердечной смерти (за счет снижения электрофизиологического порога фибрилляции желудочков) [21].

Таким образом, ранняя и стойкая блокада синтеза альдостерона антагонистом минералокортикоидных рецепторов сопровождается значимым улучшением ближайшего и отдаленного прогноза у пациентов с перенесенным ИМ. А избирательность действия эплеренона и связывание с рецепторами андрогенов и прогестерона снижают риск развития осложнений, свойственных другим антагонистам минералокортикоидных рецепторов (например, спиронолактону): эректильной дисфункции, гинекомастии, дисменорее, гиперплазии предстательной железы [22]. Низкий риск побочных эффектов терапии повышает комплаентность пациента, это необходимо учитывать, поскольку препараты пациентам с сердечной недостаточностью и соответствующими показаниями назначаются пожизненно.

Спиронолактон, применяемый для улучшения выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имеющий широкий спектр неблагоприятных побочных эффектов, в клиническом исследовании ALBA-TROSS не продемонстрировал значимого влияния на сердечно-сосудистую смертность в группе пациентов с ОКС (25 мг/сут в течение госпитального этапа и 6 мес. после ИМ) [23]. При этом у пациентов, принимавших спиронолактон, значимо увеличивалась частота гиперкалиемии по сравнению с группой контроля (3 и 0,2% соответственно, $p < 0,0001$). Итак, дополнительных преимуществ у спиронолактона при ОКС в сравнении с эплереноном не выявлено.

Схема назначения эплеренона для пациента применительно к представленному клиническому случаю может быть такой: стартовая доза – 25 мг/сут с последующим повышением дозы до 50 мг через 4–8 нед. приема (при отсутствии гиперкалиемии и ухудшения функции почек). Мониторирование уровня калия показано через 1 и 4 нед. после назначения препарата и через 1, 2, 3 и 6 мес. на фоне лечения. Тщательный контроль уровня калия и креатинина крови на фоне терапии эплереноном является обязательным и особенно важен у пациентов с доклиническими формами хронической болезни почек, как у пациента в представленном клиническом наблюдении.

Таким образом, эплеренон – первый и, в настоящее время, единственный зарегистрированный в Российской Федерации селективный блокатор рецепторов альдостерона, имеющий специальное показание: сердечная недостаточность после ИМ. Длительный прием препарата связан с улучшением выживаемости при добавлении к стандартной терапии при сердечной недостаточности после перенесенного ИМ, в т. ч. у пациентов пожилого возраста с ОКС.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Отечный синдром в практике кардиолога: алгоритм клинической диагностики и диуретическая терапия

Профессор А.А. Кириченко

ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Пациенты с периферическими отеками направляются к кардиологу, как правило, с диагнозом «хроническая сердечная недостаточность» (ХСН). В первую очередь кардиолог решает задачу – подтвердить или исключить сердечное происхождение отеков. Помогают этому клинические особенности отеков, выявление или исключение симптомов венозной гипертензии и признаков органического заболевания сердца. Наличие отеков при ХСН является показанием для терапии петлевыми диуретиками. В сравнении с фуросемидом торасемид имеет более высокую биодоступность (>80%) и более длительный период полувыведения (3–4 ч), обладает плавным диуретическим действием, реже вызывает феномен рикошета. Минимальный риск возникновения гипокалиемии, а также гиперактивации симпатической нервной системы во многом позволяет объяснить положительное влияние торасемида на долгосрочный прогноз ХСН.

Ключевые слова: периферические отеки, хроническая сердечная недостаточность, петлевые диуретики, торасемид.

Для цитирования: Кириченко А.А. Отечный синдром в практике кардиолога: алгоритм клинической диагностики и диуретическая терапия // РМЖ. 2017. № 3. С. 153–156.

ABSTRACT

Edema syndrome in the practice of the cardiologist: an algorithm for clinical diagnostics and diuretic therapy

Kirichenko A. A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Patients with the peripheral edema are usually sent to a cardiologist with a diagnosis of chronic heart failure (CHF). The first task for the doctor in this case is to confirm or exclude a cardiac origin of the edema. The following factors help to solve this problem: clinical features of edema in CHF, identification of symptoms of venous hypertension and signs of organic heart disease. The presence of edema in CHF is an indication for the loop diuretics therapy. In comparison with furosemide, torasemide has a higher bioavailability (>80%) and a longer elimination half-life (3–4 hours). The diuretic action is very smooth, it is less likely to cause the rebound effect. The positive impact of torasemide on the long-term prognosis in patients with CHF is explained by the minimal risk of hypokalemia during torasemide treatment and the lack of hyperactivation of the sympathetic nervous system.

Key words: peripheral edema, chronic heart failure, a loop diuretic, torasemide

For citation: Kirichenko A. A. Edema syndrome in the practice of the cardiologist: an algorithm for clinical diagnostics and diuretic therapy // RMJ. 2017. № 3. P. 153–156.

Отечный синдром встречается часто. Причины его развития весьма многообразны: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), патология почек, повышенное венозное давление вследствие недостаточности венозных клапанов, острый венозный тромбоз, сдавление вен извне, нарушение лимфатического оттока, гипопротеинемия и пр.

Пациенты с периферическими отеками направляются к кардиологу, как правило, с диагнозом ХСН. В первую очередь кардиолог решает задачу – подтвердить или исключить сердечное происхождение отеков. Решить эту задачу помогают:

- 1) клинические особенности отеков при недостаточности кровообращения;
- 2) выявление системной венозной гипертензии;
- 3) наличие признаков органического заболевания сердца.

1. Периферические отеки.

• Распределение отеков обусловлено действием силы тяжести – они локализуются в наиболее низко расположенной части тела (у лежащих больных возникают преиму-

щественно отеки ног, у лежащих – отеки спины, поясницы, крестца) и обычно отсутствуют на лице, руках, в верхней части туловища.

• Отеки ног, как правило, симметричны (стопы, голени, бедра увеличены в одинаковой степени).

• Симметричность отеков необходимо оценивать, чтобы связать их с недостаточностью кровообращения. Для этого следует измерить окружности голени и бедер. Если они окажутся разными, то необходимо искать местные нарушения кровообращения, прежде всего патологию венозной и лимфатической систем.

• Асимметричные отеки ног исключают сердечную недостаточность как единственную их причину.

2. Признаки системной венозной гипертензии.

- Набухлость яремных вен.
- Застойное увеличение печени.

Набухание и пульсация шейных вен – это характерный симптом повышения центрального венозного давления. У здорового человека в вертикальном положении тела вены шеи не видны. Чтобы оценить наполнение наружных яремных вен, следует уложить пациента на спину на кровати с

приподнятым под углом в 45 градусов изголовьем (рис. 1). Именно при таком положении тела давление в правом предсердии сердца соответствует 10 см H₂O. В норме вены в таком положении выглядят запавшими либо наполняются до уровня не более чем 1–2 см над рукояткой грудины (до нижнего края *musculus sternocleidomastoideus*), наполнение вен при вдохе меньше, чем при выдохе.

Если же переполнение и расширение шейных вен заметно и в вертикальном положении, значит, имеет место общий (правожелудочковая сердечная недостаточность, а также заболевания, повышающие давление в грудной клетке и затрудняющие отток венозной крови через полые вены) или местный (сдавление вены снаружи – опухоль, рубцы и т. п., либо ее закупорка тромбом) венозный застой. Причем если при заболеваниях органов дыхания шейные вены набухают лишь при выдохе, за счет повышения внутригрудного давления и затруднения притока крови к сердцу, то при ХСН набухание шейных вен отмечается постоянно. Если в положении стоя наполнение яремных вен достигает угла нижней челюсти, то венозное давление превышает 25 см H₂O.

При правожелудочковой сердечной недостаточности с застоем венозной крови в большом круге кровообращения может присутствовать и их медленная пульсация (положительный венный пульс). Такая пульсация возникает в результате возврата (реургитации) крови из правого желудочка в правое предсердие. Пульсация шейных вен отличается от пульсации сонных артерий меньшей амплитудой, отсутствием ее ощущения при пальпации.

Признаком венозной гипертензии может быть и расширение вен рук, если при поднимании руки они не спадаются. Густав Гертнер (Gaertner) предложил для клинической практики простой прием ориентировочного определения уровня давления в правом предсердии: чем выше необходимо поднимать руку, чтобы спались поверхностные вены руки, тем выше давление в правом предсердии (высота, на которую поднимается рука от уровня правого предсердия, выраженная в миллиметрах, приблизительно соответствует величине венозного давления).

Застойное увеличение печени. Печень называют резервуаром для застойной крови и манометром правого предсердия. Гепатомегалия представляет классическое проявление недостаточности правого желудочка. Повышенное центральное венозное давление передается в печеночные вены и мешает току крови к центральной части долики –

развивается центральная портальная гипертензия. Полнокровие печени обычно сопровождается увеличением ее размеров. Системная венозная гипертензия может также проявляться пульсацией печени (у больных с недостаточностью правого предсердно-желудочкового клапана). Поэтому у всех больных необходимо определять размеры печени (по крайней мере, по правой среднеключичной линии). Нельзя ограничиваться только определением нижнего края печени, т. к. это может привести к грубой ошибке в оценке размеров печени при низком стоянии купола диафрагмы (например, у больных с эмфиземой легких).

При отсутствии выраженного набухания шейных вен для выявления полнокровия печени применяется проба с надавливанием на живот в области правого подреберья (давить надо осторожно, но достаточно сильно в течение 1 мин, в это время больной нормально дышит и не натуживается).

В норме при надавливании на подреберье или на живот давление в шейных венах либо останется прежним, либо снижается, т. к. повышение внутрибрюшного давления при надавливании на живот снижает венозный возврат из бедренных вен почти так же эффективно, как жгуты, наложенные на бедра. А при венозном полнокровии вследствие правожелудочковой недостаточности выдавливание крови из венозных депо увеличивает венозный возврат и вызывает повышение венозного давления. Чем выше становится набухлость и выраженность пульсации яремной вены при нажатии на живот, тем выше венозное давление. Этот прием носит название гепато-югулярного рефлюкса (рис. 2). Этот термин появился в 1885 г. В то время считалось, что ключевым компонентом рассматриваемой пробы является нажатие на увеличенную печень и что эта проба выявляет исключительно трикуспидальную реургитацию. В действительности же эффект может быть достигнут как при нормальных размерах печени, так и при нажатии на любую область живота, хотя наиболее выраженная реакция действительно имеет место именно при надавливании в правом верхнем квадранте живота.

Компрессия живота позволяет выявить относительное повышение венозного давления даже в тех случаях,



Рис. 1. Набухлость наружной яремной вены у пациента с ХСН

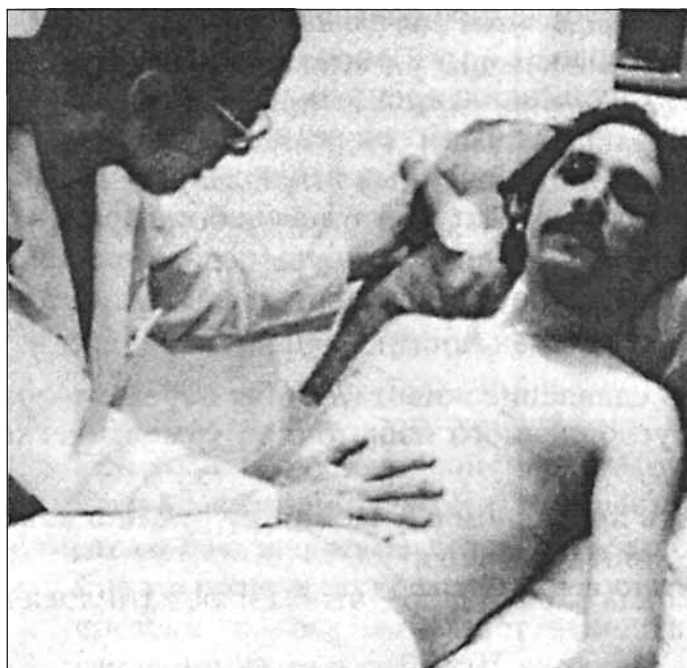


Рис. 2. Исследование гепато-югулярного рефлюкса

когда его абсолютная величина нормализовалась на фоне терапии.

При недостаточности трехстворчатого клапана может определяться пульсация печени, обусловленная обратным поступлением части крови из правого желудочка сердца в полые вены или препятствием оттоку из них.

3. Признаки органического заболевания сердца. Увеличение размеров правых отделов сердца, определяемое клинически или с помощью инструментальных методов, всегда имеется на той стадии систолической сердечной недостаточности, когда возможно развитие отеков.

Диагностировать сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса труднее, поскольку увеличения размеров камер сердца может не быть. В таких случаях существенную помощь оказывает определение уровня натрийуретических пептидов.

Высвобождение предсердного (ANP) и мозгового (BNP) натрийуретических пептидов происходит в ответ на растяжение стенки миокарда и повышение внутриполостного давления в предсердиях и желудочках. Определение ANP и, особенно, BNP позволяет проводить скрининг среди ранее не леченных больных, у которых имеется подозрение на наличие дисфункции левого желудочка. У пациентов с изолированной диастолической дисфункцией уровень BNP в плазме крови достоверно повышен пропорционально степени тяжести диастолической дисфункции. По динамике концентрации BNP можно судить об эффективности проводимой терапии и титровать дозу препаратов.

Наличие отеков при ХСН является показанием для терапии петлевыми диуретиками. Препараты этой группы блокируют реабсорбцию Na, K и Cl из первичного филтратата в толстом сегменте восходящего участка петли Генле. Вследствие увеличения выделения Na^+ происходит вторичное (опосредованное осмотически связанной водой) усиленное выведение воды и увеличение секреции K^+ в дистальной части почечного канальца. У больных с отеками синдромом диуретики дают клиническое улучшение более быстро, чем любое другое лекарственное средство для лечения ХСН.

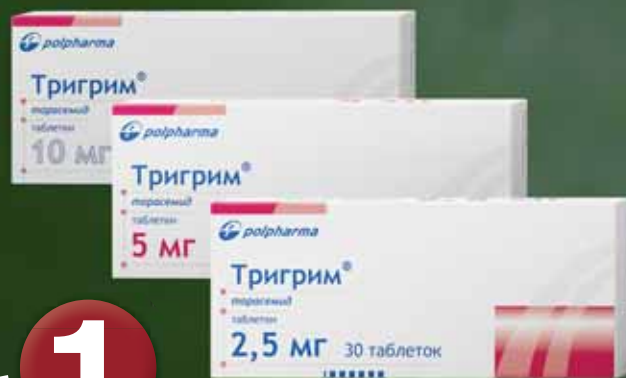
Основным представителем этого класса является фуросемид. Он вызывает быстро наступающий, сильный и кратковременный диурез. После приема внутрь действие фуросемида начинается через 30–60 мин, достигая максимума через 1–2 ч, эффект длится – 2–3 ч. Во время действия фуросемида выведение Na^+ значительно возрастает, однако с окончанием действия фуросемида скорость выведения Na^+ уменьшается и становится ниже исходного уровня (синдром рикошета или отмены). Феномен обусловлен активацией ренин-ангиотензинового и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез. Быстрое снижение объема циркулирующей крови вследствие форсирования диуреза уменьшает уровень предсердного натрийуретического фактора в плазме, стимулирует аргинин-вазопрессивную и симпатическую системы, вызывает вазоконстрикцию. При приеме 1 р./сут, вследствие феномена рикошета, фуросемид может не оказать существенного влияния на суточное выведение Na^+ .

Торасемид (Триграм®) при назначении *per os* быстро и практически полностью абсорбируется, как и фуросемид, пик его концентрации в плазме достигается в течение первых 2 ч. Однако период полувыведения препарата и про-

современный диуретик
Триграм®
торасемид

Три доказанных преимущества

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность¹
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

¹Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507–13.

²Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях

ОАО «АКРИХИН

142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrihin.ru

должительность его действия по меньшей мере вдвое выше, чем у фуросемида [1]. Диуретическое действие его плавное [2, 3]. Объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно при назначении препарата в дозе 2,5–100 мг/сут [4].

Благодаря длительному натрийуретическому и диуретическому действию торасемид можно назначать 1 р./сут. В отличие от фуросемида, феномен рикошета не характерен для торасемида. Это объясняется не только его длительным действием, но и присущей ему антиальдостероновой активностью [4]. Наряду с прямым калийуретическим эффектом препарат оказывает косвенное калийсберегающее действие. В результате при лечении торасемидом в дозе до 10 мг/сут экскреция калия с мочой увеличивается лишь во время нескольких часов диуреза, однако общая, суточная экскреция калия при этом практически не изменяется.

Сопоставление влияния торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у больных с ХСН проведено в ряде проспективных рандомизированных исследований [3, 5, 6].

Улучшение переносимости физических нагрузок наблюдалось у 62% пациентов, лечившихся торасемидом, и 55% пациентов, принимавших фуросемид. Была отмечена тенденция к большей эффективности в отношении клинических симптомов ХСН: периферические отеки, одышка, влажные хрипы в легких, никтурия и др. Лечение торасемидом сопровождалось более значительным уменьшением индексов одышки и утомляемости, хотя достоверная разница между группами была выявлена только при оценке утомляемости через 2, 8 и 12 мес. У больных, получавших торасемид, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности оказалась ниже, чем у пациентов группы фуросемида (17 и 39% соответственно; $p < 0,01$). Меньше оказалась и длительность пребывания больных в стационаре в связи с сердечной недостаточностью (106 и 296 дней соответственно; $p = 0,02$) [6].

Подобные результаты были получены при ретроспективном анализе 12-месячного опыта применения торасемида и фуросемида в Швейцарии и Германии более чем у 1200 больных с сердечной недостаточностью [7]. В обеих странах частота госпитализаций при лечении торасемидом была ниже (3,6 и 1,4% в Швейцарии и Германии соответственно), чем при применении фуросемида (5,4 и 2,0% соответственно). Применение торасемида позволило снизить общие затраты на лечение больных примерно в 2 раза за счет сокращения среднего числа дней, проведенных ими в стационаре.

Изучению эффективности и безопасности неинтенсивного режима дегидратации торасемидом в сравнении с фуросемидом при лечении больных с декомпенсированной ХСН было посвящено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование ДУЭЛЬ–ХСН [8, 9], в котором приняли участие 30 клинических центров из 23 городов РФ.

Начальная доза торасемида составляла 20 мг/сут и титровалась по необходимости. В итоге средняя доза торасемида в активной фазе составила 21,7, а перед выпиской – 14,5 мг/сут. В группе терапии фуросемидом лечение начинали с дозы 80,0 мг/сут и корректировали ее по мере необходимости. Средняя доза фуросемида составила 75,6 мг/сут, а перед выпиской – 50,4 мг/сут.

Начиная с первого же дня лечения потеря массы тела была большей в группе лечения торасемидом, причем со 2-х

суток лечения эти различия приобретали достоверный характер. В итоге потеря массы тела около 4 кг, устранение симптомов гипергидратации были достигнуты к 7-му дню в группе торасемида и к 12-му дню в группе фуросемида – разница в скорости наступления компенсации 5 дней. В обеих группах больных улучшение клинического состояния сопровождалось увеличением толерантности к нагрузкам. Полная компенсация достигнута у 94,8% при терапии торасемидом и у 86,1% ($p < 0,01$) при лечении фуросемидом.

По данным крупного сравнительного исследования TORIC (TORsemide in Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы 40 мг/сут фуросемида и 10 мг/сут торасемида у 1377 больных с ХСН II–III функционального класса [2], торасемид по эффективности превосходил фуросемид. Так, уменьшение функционального класса по NYHA было отмечено у 45,8 и 37,2% больных 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,00017$). Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, частота, которой в конце исследования в 1-й и 2-й группах составила 12,9 и 17,9% соответственно ($p = 0,013$). Общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид, была достоверно ниже (2,2% против 4,5% в группе сравнения; $p < 0,05$).

Торасемид в отличие от большинства других петлевых диуретиков не усугубляет нежелательную у пациентов с ХСН гиперактивацию симпатической нервной системы [10]. При лечении торасемидом плазменная концентрация норадреналина оставалась стабильной, в то время как при применении фуросемида наблюдалось достоверное увеличение этого показателя (с 370 ± 170 до 481 ± 247 пг/мл; $p < 0,05$).

Интересной находкой является торможение развития миокардиального фиброза при применении торасемида [9, 11]. Морфологическое исследование ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной при биопсии у пациентов с ХСН II–IV функционального класса, выявило достоверное уменьшение экспрессии проколлагена I типа и коллагена I типа в группе, принимавшей торасемид; у тех, кому назначали фуросемид, указанные изменения отсутствовали. Прием торасемида, но не фуросемида, сопровождается угнетением карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа – фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона.

Минимальный риск возникновения гипокалиемии при назначении торасемида, отсутствие гиперактивации симпатической нервной системы, способность уменьшать выраженность миокардиального ремоделирования во многом позволяют объяснить положительное влияние торасемида на долгосрочный прогноз больных ХСН.

Литература

1. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В. и др. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности // Consilium Medicum. 2016. Т. 18(1). С. 32–37 [Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Lozhkina M.V. et al. Osobennosti diureticheskoy terapii pri hronicheskoy serdечноj nedostatochnosti. ConsiliumMedicum. 2016. T. 18(1). S. 32–37 (in Russian)].
2. Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur J Heart Fail. 2002. Vol. 4(4). P. 507–513.
3. Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life // Eur J Heart Fail. 2003. Vol. 5(6). P. 793–801.
4. Dunn C.J., Fitton A., Brogden R.N. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use // Drugs. 1995. Vol. 49. P. 121–142.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Антациды: востребованы ли они в эру ингибиторов протонной помпы?

Профессор В.И. Симаненков, к.м.н. С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ), безусловно, являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. В патогенезе данной группы заболеваний значимую роль играет соляная кислота, продуцируемая париетальными клетками желудка. Симптомы КЗЗ, среди которых доминируют изжога, регургитация и эпигастральная боль, оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и приводят к значимым финансовым затратам. Базовый подход к лечению данных патологий заключается во влиянии на продукцию соляной кислоты париетальными клетками и/или связывании кислоты в просвете желудка. В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются основными препаратами для лечения КЗЗ. Несмотря на то что антацидные препараты уступают ИПП в выраженности кислотосупрессивной активности, в некоторых ситуациях они являются более предпочтительными. Обзорная статья посвящена преимуществам антацидных препаратов, в частности скорости их действия, влиянию на некислые дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы. Особое внимание в статье уделяется клиническому применению комбинированного препарата, содержащего карбонат кальция и карбонат магния (Ренни®).

Ключевые слова: кислотозависимые заболеваний, ГЭРБ, антациды, кальция карбонат, магния карбонат, терапия «по требованию», некислые рефлюксы, кислотный рефлюкс.

Для цитирования: Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Антациды: востребованы ли они в эру ингибиторов протонной помпы? //РМЖ. 2017. № 3. С. 157–161.

ABSTRACT

Antacids: whether they are in demand in the era of proton pump inhibitors?

Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B.

Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

Acid-related diseases (ARD), of course, are the actual problem of modern gastroenterology. The hydrochloric acid produced by the parietal cells of the stomach plays a significant role in the pathogenesis of this group of diseases. The symptoms of ARD, dominated by heartburn, regurgitation and epigastric pain have a marked negative impact on patients' quality of life and lead to significant financial costs. The basic approach to the treatment of these pathologies is to effect the production of hydrochloric acid by the parietal cells and/or binding of acid in the lumen of the stomach. Currently, proton pump inhibitors (PPIs) are the primary agents for the treatment of acid-related diseases. Despite the fact that antacids are inferior to PPIs in the expression of acid-suppressive activity, in some situations they are preferable. The review is devoted to the advantages of antacid drugs, in particular the speed of their actions, the impact on non-acidic duodenal and gastro-oesophageal refluxes. Special attention is paid to the clinical application of the combined drug containing calcium carbonate and magnesium carbonate (Rennie®).

Key words: acid-related disease, GERD, antacids, calcium carbonate, magnesium carbonate, on-demand therapy, non-acidic refluxes, acid pocket.

For citation: Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B. Antacids: whether they are in demand in the era of proton pump inhibitors? //RMJ. 2017. № 3. P. 157–161.

Вступление

Актуальной проблемой современной гастроэнтерологии, безусловно, являются кислотозависимые заболевания (КЗЗ) – группа нозологий, в патогенезе которых значимую роль играет соляная кислота (HCl), продуцируемая париетальными клетками желудка, а также другие компоненты желудочного сока. В основе данных заболеваний не обязательно лежит гиперпродукция кислоты. Так, КЗЗ могут развиваться при нарушении нейтрализации соляной кислоты, снижении защитного потенциала слизистой желудка, нарушении моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности моторики нижнего пищеводного сфинктера и пилорического жома, инфицировании бактерией *Helicobacter pylori*, приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), хронических нарушениях диеты. В настоящее время к КЗЗ относятся следующие патологические процессы: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

(ГЭРБ), функциональная диспепсия, различные варианты хронического гастрита, дуоденита и панкреатита, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, НПВС-индуцированная гастропатия, синдром Золлингера – Эллисона [1, 2].

Симптомы КЗЗ, среди которых доминирует изжога, регургитация и эпигастральная боль, встречаются в среднем у 29% западной популяции, в некоторых странах данный показатель доходит до 50% [3]. Указанные симптомы оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и приводят к значимым финансовым затратам. Так, в ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с ГЭРБ имеет место более выраженное снижение качества жизни, чем у пациентов со стенокардией, сахарным диабетом и опухолевыми заболеваниями [4]. В Канаде с населением около 36 млн человек только на лекарственные препараты, принимаемые по поводу жалоб,

возникающих при различных КЗЗ, тратится 670 млн долларов ежегодно [5].

В настоящее время лидирующую позицию среди КЗЗ занимает ГЭРБ. Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют, что от ГЭРБ страдают 10–20% населения западных стран и 13,3% отечественной популяции, рефлюксный эзофагит выявляется у 45–80% больных с изжогой [6, 7].

Терапия кислотозависимых заболеваний

Поскольку в патогенезе всех КЗЗ важную роль играет соляная кислота, базовый подход к лечению данных патологий заключается во влиянии на продукцию соляной кислоты париетальными клетками и/или связывании кислоты в просвете желудка. К препаратам, блокирующим продукцию соляной кислоты, относятся: H_2 -гистаминоблокаторы, М-холинолитики, синтетические аналоги соматостатина и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Основными классами препаратов, связывающих соляную кислоту в просвете желудка, служат антациды и альгинаты.

В настоящее время основными препаратами для лечения КЗЗ однозначно признаны ИПП. Терапия данными лекарственными средствами характеризуется высокой степенью эффективности и безопасности. Так, стандартная дозировка всех ИПП способна поддерживать в желудке $pH > 4$ в течение 10 ч и более на 5-й день приема, причем для ряда препаратов данный показатель достигает 14 ч. Кислотосупрессии такого уровня достаточно для лечения большинства КЗЗ [8]. Несмотря на то что ИПП относительно безопасны, на фоне их длительного применения в высоких дозах возможно развитие ряда побочных эффектов – увеличение риска перелома шейки бедра, возникновение клостридиальной инфекции, деменции, повышение кардиоваскулярного риска [9].

Недостатком фармакологического действия ИПП можно считать присущий им длительный латентный период, что делает эти препараты недостаточно пригодными для проведения терапии «по требованию». Так, в проведенном нами ранее исследовании с использованием суточной pH -метрии, было показано, что от момента приема ИПП рабепразола до момента повышения желудочного $pH > 4$ проходит в среднем 140 мин, при этом изжога при применении рабепразола купировалась через 57 мин, а пантопразола – через 82 мин [10].

Несмотря на жесткий и длительный контроль внутрижелудочного pH , терапия ИПП зачастую оказывается недостаточно эффективной при лечении КЗЗ. Так, у 25–42% больных с ГЭРБ на фоне терапии сохраняются беспокоящие больного ощущения или повреждается слизистая пищевода, причиной чему могут служить низкая приверженность лечению, особенности фармакокинетики ИПП, ночные кислотные прорывы, не кислые гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР), наличие кислотного кармана [11].

Учитывая вышеописанные обстоятельства, важной видится роль антацидов в терапии КЗЗ в качестве как основных, так и дополнительных (адъювантных) лекарственных средств.

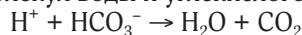
Место антацидов в терапии кислотозависимых заболеваний

Антацидные лекарственные средства используются человечеством со времен далекого прошлого; еще древне-

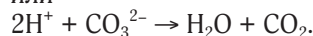
греческие врачи купировали изжогу порошком, приготовленным из размельченных морских раковин и кораллов. [12, 13]. В настоящее время антациды являются одним из самых востребованных классов лекарственных препаратов. В США ежегодно тратится около 1 млрд долларов в год на безрецептурные препараты из группы антацидов [13, 14].

Механизм действия антацидных препаратов заключается в нейтрализации соляной кислоты путем связывания ионов H^+ в просвете желудка. В зависимости от особенностей химической реакции с протонами и возникающих конечных продуктов данный класс препаратов подразделяется на всасывающиеся (системные) и невсасывающиеся (несистемные) [15].

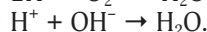
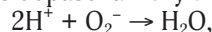
Классическими всасывающимися антацидами являются натрия гидрокарбонат ($NaHCO_3$), магния карбонат ($MgCO_3$) и кальция карбонат ($CaCO_3$). Процесс нейтрализации соляной кислоты при использовании данных препаратов заключается в соединении ионов водорода с карбонатными или гидрокарбонатными группами и образовании молекул воды и углекислого газа.



или



Невсасывающиеся антациды представлены магния оксидом, магния гидроксидом, алюминия гидроксидом, алюминия фосфатом, магния трисиликатом. В основе антацидного действия лежит реакция протонов водорода с гидроксильными группами или с анионами кислорода, что в конечном итоге приводит к образованию молекул воды без образования углекислого газа.



Основным минусом системных антацидов, в отличие от несистемных, является развитие алкалоза за счет всасывания в системный кровоток молекул HCO_3^- , а также симптома рикошета за счет высвобождения молекул углекислого газа (CO_2), приводящих к растяжению желудка и активации нейрогуморальных механизмов, стимулирующих кислотопродукцию.

Необходимо отметить, что в настоящее время данные побочные эффекты редки в клинической практике. Так, системный алкалоз являлся актуальной клинической проблемой в 1950–1980-е годы, до появления на фармакологическом рынке ИПП. В тот период системные антацидные препараты использовались в высоких дозах в режиме монотерапии для лечения серьезных КЗЗ, в частности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ научной литературы тех лет демонстрирует применение непривычно высоких разовых доз системных антацидов, к примеру кальция карбоната в разовой дозе 4 или 8 г (для сравнения, 1 таблетка препарата Ренни® содержит всего 680 мг кальция карбоната) [16]. Современные исследования препаратов, содержащих системные антациды, в частности натрия гидрокарбонат, продемонстрировали отсутствие потенциального влияния на уровень pH крови при их применении в соответствии с обозначенными в инструкции дозировками [10].

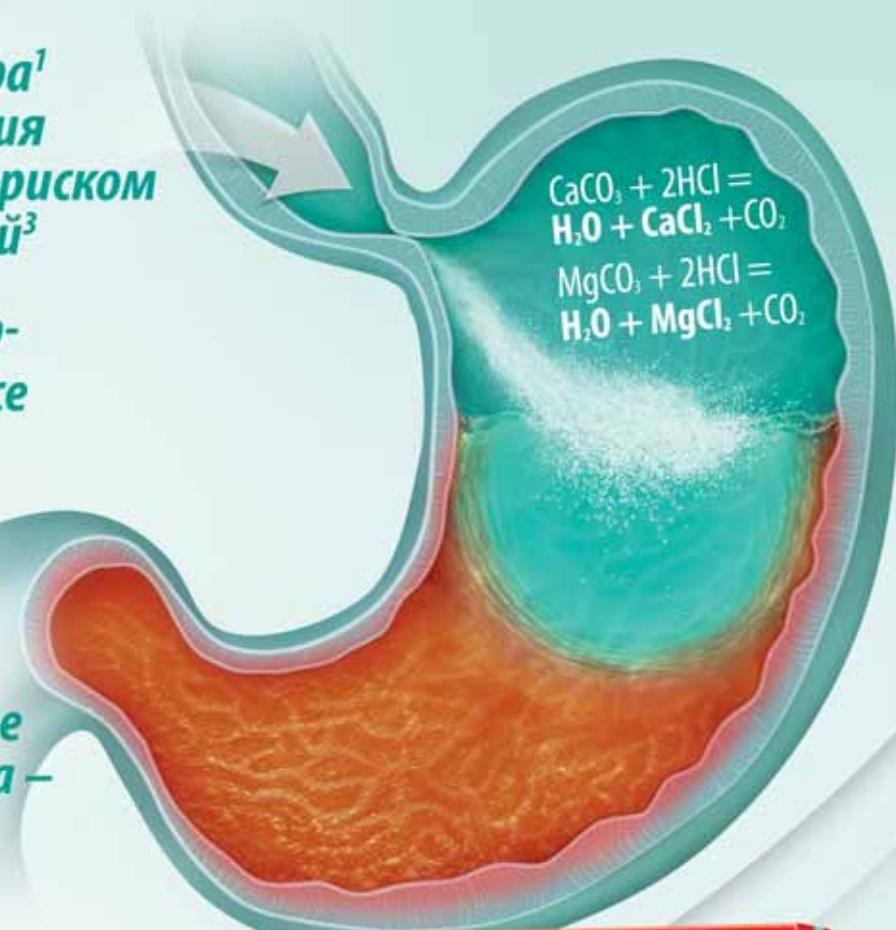
Синдром гиперпродукции соляной кислоты (синдром рикошета), возникающий при использовании больших дозировок всасывающихся антацидов, также не возникает при использовании современных лекарственных средств, учитывая незначительное количество высвобождаемого

Ренни®

ИЗЖОГУ УСТРАНЯЕТ ЖЕЛУДОК ЗАЩИЩАЕТ

Ренни – препарат выбора¹ для быстрого устранения изжоги с минимальным риском нежелательных явлений³

- Эффективен при гастро-эзофагеальном рефлюксе
- Уже с первых минут превращает кислоту в воду²
- Содержит естественные для организма вещества – кальций и магний
- Является антацидом с высокой степенью безопасности³:
 - не содержит алюминий
 - не вызывает феномена рикошета⁴
- Разрешен к применению у беременных



Краткая инструкция. Таблетки жевательные. МНН: кальция карбонат + магния карбонат. Одна жевательная таблетка содержит действующие вещества – кальция карбонат 680 мг, магния гидрокарбонат 80 мг. Показания к применению: симптомы, связанные с повышенной кислотностью желудочного сока и рефлюкс-эзофагитом, – изжога, кислая отрыжка, периодические боли в области желудка, чувство переполнения или тяжести в эпигастральной области, диспепсия, в том числе вызванные погрешностью в диете, приемом лекарств, злоупотреблением алкоголем, кофе, никотином, диспепсия беременных. Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность, гиперкальциемия, гипофосфатемия, нефрокальциноз, повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 12 лет. Побочное действие: при соблюдении рекомендованных доз препарат хорошо переносится, тем не менее возможны аллергические реакции – сыпь, отек Квинке, анафилактические реакции. Способ применения и дозы: взрослые и дети старше 12 лет – если врачом не рекомендовано иначе, при появлении симптомов 1-2 таблетки разжевать или держать во рту до полного рассасывания. При необходимости можно повторить прием препарата через 2 часа. Максимальная суточная доза – 11 таблеток. Полная информация: см. инструкцию по препарату.

1. Васильев Ю. В. Быстродействующие антацидные препараты в терапии кислотозависимых заболеваний // РМЖ. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 21–24.
2. В течение 3–5 минут согласно инструкции. 3. Тютюнник В. Л., Елохина Т. Б. Профилактика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 15. – С. 3–6. 4. Simoneau G. Absence of rebound effect with calcium carbonate. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1996. Oct-Dec. 21(4): 351–7.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02. www.bayer.ru

Л/У.МКТ.СС.05.2016.1272

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



углекислого газа, недостаточного для значимой стимуляции кислотопродукции [17–19].

В настоящее время основными показаниями к терапии антацидными препаратами служат: симптоматика КЗЗ (антациды применяются как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ИПП); ГЭРБ при наличии кислотного кармана; подозрение на некие ГЭР.

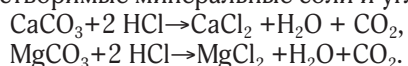
Терапия «по требованию»

Несомненным плюсом антацидов, и в особенности системных препаратов, является быстрое кислотонейтрализующее действие. При этом кальция карбонат оказывает более продолжительный кислотосупрессивный эффект по сравнению с натрия гидрокарбонатом [16].

В рамках монотерапии антацидные препараты могут использоваться для купирования легких и нечастых симптомов КЗЗ, в частности изжоги, регургитации и эпигастральной боли, возникающей не чаще 1 раза в неделю. При выраженных симптомах, подозрении или выявлении структурных дефектов слизистой (к примеру, рефлюксный эзофагит, эрозивный гастрит) препаратами первой линии безусловно являются ИПП [20, 21]. Необходимо отметить, что у антацидов не выявлен протективный потенциал в плане профилактики развития НПВС-индуцированной гастропатии [22].

Как уже отмечено, ИПП не обеспечивают быстрого купирования симптомов, что связано с особенностями фармакодинамики и фармакокинетики данной группы препаратов. Перед связыванием с H^+/K^+ -АТФазой молекулы ИПП, защищенные кислотоустойчивой оболочкой, должны пройти через желудок, высвободиться в тонком кишечнике, поступить в портальную систему, пройти пресистемный метаболизм в печени и с током крови достичь париетальных клеток, локализованных в слизистой оболочке желудка [15]. При этом пациент с изжогой, как правило, ожидает незамедлительного действия и страдает, не получая быстрой помощи. В исследовании H. Liker et al. было продемонстрировано, что изжога влияет на работоспособность у 43% больных, на сон у 64%, повседневное общение у 33%, сексуальную активность у 26%, значительно ухудшая качество жизни [23].

Как средство «скорой помощи» особого внимания заслуживает препарат Ренни®, производимый немецкой компанией «Байер». Ренни® характеризуется одной из наивысших скоростей нейтрализации соляной кислоты среди всего класса антацидных препаратов. В состав Ренни® входит 680 мг кальция карбоната и 80 мг магния карбоната или магния гидроксикарбоната. Основные показания к применению препарата: изжога, кислая отрыжка, периодические боли в эпигастральной области, чувство переполнения или тяжести в эпигастрии, классическая диспепсия и диспепсия беременных. В инструкции к препарату обозначено, что он применяется в режиме «по требованию»: 1–2 таблетки при появлении симптомов, максимальная суточная доза может составлять 11 таблеток [24]. Карбонат кальция, входящий в состав препарата Ренни®, обладает быстрым и длительным кислотонейтрализующим действием, усиленным карбонатом магния. В желудке карбонат кальция и карбонат магния вступают в реакцию с соляной кислотой желудочного сока, образуя воду, растворимые минеральные соли и углекислый газ [25]:



Исследования с применением антацида Ренни® демонстрируют, что статистически значимое повышение pH в желудке отмечается с первых минут приема препарата, и в среднем через 2,5–5,8 мин pH в желудке превышает значение 3 [26].

Хороший профиль безопасности современных антацидных препаратов, содержащих карбонаты кальция и магния, доказан в серии экспериментальных работ. В этих исследованиях с применением радиоактивного карбоната кальция продемонстрировано, что всасывание кальция составляет в среднем 15%, при повышенной кислотности желудочного сока повышается до 19%, а при снижении кислотности уменьшается до 2% [27]. Другие исследования также показали, что при использовании карбонатов всасыванию подвергается порядка 15–30% кальция и 5–10% магния, что не приводит к каким-либо значимым последствиям у пациентов с сохраненной функцией почек [28].

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что синдром рикошета, характерный для больших доз натрия гидрокарбоната, не возникает при использовании Ренни. Это объясняется тем, что количество углекислого газа, выделяющегося в процессе антацидного действия, минимально и не приводит к нейрогуморальной активации кислотопродукции [18, 19, 29, 30].

В отечественном исследовании препарата Ренни® было продемонстрировано, что 2 таблетки препарата увеличивают pH тела желудка до значения 4 и более на период времени более 35 мин, при этом достоверного изменения концентрации кальция в крови не отмечалось. Клинически после однократного приема препарата изжога купировалась через 4–6 мин и не возникала в течение 3–4 ч. При курсовом лечении изжога исчезала к 4–5-му дню лечения, эпигастральная боль – к 6–7-му дню [31].

Некислые гастроэзофагеальные рефлюксы у пациентов с ГЭРБ

В настоящее время в медицинской литературе большое внимание уделяется некислым ГЭР, ответственным за резистентность ГЭРБ к терапии ИПП. Частота некислых ГЭР имеет прямую корреляцию со степенью повреждения пищевода. Так, при эрозивных формах встречаемость некислых ГЭР достигает 60% [32–34].

Позитивные эффекты антацидов не ограничиваются только их кислотонейтрализующей активностью. Так, катионы металлов, в частности кальция и магния, способны связывать желчные кислоты в просвете желудка. В работе W. Hänsel et al. показано, что при низких значениях pH повышается связываемость ионов кальция с желчными кислотами, тогда как при pH=6 процессы конъюгации минимальны. Ионы кальция в большей степени взаимодействуют с желчными кислотами, чем ионы магния. Важным является, что кальций и магний более тропны именно к липофильным желчным кислотам, в частности дезоксихолевой и таурохолевой, характеризующимся наибольшей цитотоксичностью [35].

Можно констатировать, что антацидные лекарственные средства наиболее предпочтительны при подозрении на дуоденогастральные и дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы.

Кислотный карман у пациентов с ГЭРБ

Наличие кислотного кармана у пациента с ГЭРБ также выступает частой причиной резистентности к стандартным

схемам терапии ИПП. Под постпрандиальным кислотным карманом понимают скопление соляной кислоты в области дна желудка в непосредственной близости от нижнего пищеводного сфинктера. Такое кислотное озеро объемом, как правило, до 20 мл располагается над пищевым комком и является источником постпрандиальных ГЭР. У пациентов с ГЭРБ размер кислотного кармана достоверно больше, чем у здоровых добровольцев, – 4–6 см против 2 см соответственно [36–38]. Постпрандиальная изжога и/или регургитация, в т. ч. на фоне терапии ИПП, – категорическое показание к применению антацидных препаратов, способных нейтрализовать кислоту, локализованную в кислотном кармане.

Заключение

Итак, можно констатировать, что, несмотря на наличие высокоэффективных и безопасных ИПП, антациды остаются востребованными для лечения КЗЗ. На современном рынке антацидных препаратов достойное место занимает препарат Ренни®, содержащий комбинацию 680 мг кальция карбоната и 80 мг магния карбоната. Его конкурентное преимущество заключается в быстром кислотонейтрализующем действии, что делает его основным средством применения в режиме «по требованию». Немецкое исследование от 2010 г., включившее 1189 пациентов, принимавших Ренни, выявило, что примерно в 60% случаев препарат был рекомендован фармацевтом, при этом 53% больных принимали препарат по поводу лишь одного симптома (примерно в 80% случаев это была изжога), 97% пациентов не принимали препарат чаще 2-х раз в день. В среднем клинический эффект препарата появлялся через 5 мин после приема с развитием максимального эффекта к 15-й минуте. Удовлетворены эффективностью препарата были 96,3% респондентов [39]. При этом препарат Ренни® не вызывал развития системных побочных эффектов, а также синдрома рикошета, возникающих при применении высоких доз натрия гидрокарбоната [18, 19, 29, 30, 39].

Таким образом, препарат Ренни® с успехом может применяться в следующих клинических ситуациях:

- 1) острый приступ изжоги;
- 2) как дополнение к ИПП при различных вариантах ГЭРБ, в особенности при наличии постпрандиальной симптоматики заболевания;
- 3) как дополнение к ИПП при различных вариантах ГЭРБ при наличии подозрения на некие ГЭР.

Литература

1. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2010. № 2. С. 9–12 [Minushkin O.N., Elizavetina G.A. Antacids in modern therapy of acid-related diseases // Gastroenterology Sankt-Peterburga. 2010. № 2. S. 9–12 (in Russian)].

2. Lassen A.T. Acid-related disorders and use of antisecretory medication // Dan Med Bull. 2007. Vol. 54(1). P. 18–30.

3. Veldhuyzen van Zanten S., Flook N., Chiba N., Armstrong D. et al. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of Helicobacter pylori // CMAJ. 2000. Vol. 162(12). P. 3–22.

4. Kulig M., Leodolter A., Vieth M. et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease – an analysis based on the // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 18(8). P. 767–776.

5. Talley N., Stanghellini V., Heading R., Koch K. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gut. 1999. Vol. 45(Suppl 2). P. 137–142.

6. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги» // Экспериментальная гастроэнтерология. 2009. № 6. С. 34–48 [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Mnogocentrovoye issledovanie «Epidemiologiya gastroezofageal'noj refljksnoj bolezni v Rossii (MEGRE): pervye itogi» // Jeksperiment klin gastrojenterol. 2009. № 6. S. 34–48 (in Russian)].

7. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M. A. et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2007. Vol. 54(5). P. 710–717.

8. Miner Jr P., Katz P., Chen Y., Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way cross-over study // Am J Gastroenterol. 2003. Vol. 98. P. 2616–2620.

9. Eusebi L., Rabitti S., Artesiani M., Gelli D. Proton pump inhibitors: risks of long-term use // Gastroenterol Hepatol. 2017. doi: 10.1111/jgh.13737.

10. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Тихонов С.В. и др. Эффективность и безопасность ингибитора протонной помпы немедленного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты исследования «ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА» // Лечащий врач. 2014. № 8. С. 8–18 [Simanenkova V.I., Zaharova N.V., Tihonov S.V. et al. Jefferktivnost' i bezopasnost' ingibitora protonnoj pompy nemedlennogo vysvobozhdenija pri gastroezofageal'noj refljksnoj bolezni: rezul'taty issledovanija «INSTA-PERSPEKTIVA» // Lechashij vrach. 2014. № 8. S. 8–18 (in Russian)].

11. Richter J. The refractory GERD patient // World Gastroenterol. News. 2007. Vol. 12. P. 11–13.

12. Murray J.R. Antacids for duodenal ulcer // Br Med J (Clin Res Ed). 1981. № 4. P. 283–90.

13. Плотникова Е.Ю. Актуальность антацидов и альгинатов в лечении заболеваний органов пищеварения // Лечащий врач. 2015. № 2. С. 58–68 [Plotnikova E. Ju. Aktual'nost' antacidov i al'ginatov v lechenii zabolevanij organov pishhevarenija // Lechashij vrach. 2015. № 2. S. 58–68 (in Russian)].

14. <http://www.dsm.ru/marketing/free-information>.

15. Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. В.Г. Кукеса. М: ГЭОТАР-Медиа. 2012. 929 с. [Klinicheskaja farmakologija i farmakoterapija / pod red. V.G. Kukes. M: GEOTAR-Media. 2012. 929 s. (in Russian)].

16. Ivanovich P., Fellows H., Rich C. The absorption of calcium carbonate // Ann Intern Med. 1967. № 66. P. 917–923.

17. Simoneau G. Absence of rebound effect with calcium carbonate // Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1996. Vol. 21(4). P. 351–57.

18. H-rimann S., Michel K., Inauen W. et al. Effect of Rennie Liquid versus Maalox Liquid on intragastric pH in a double-blind, randomized, placebo-controlled, triple cross-over study in healthy volunteers // Am J Gastroenterol. 1996. Vol. 91(6). P. 1173–1180.

19. Netzer O., Brabetz-Hfiger A., Brndler R. Comparison of the effect of the antacid Rennie versus low-dose H2-receptor antagonists (ranitidine, famotidine) on intragastric acidity // Aliment Pharmacol Ther. 1998. P. 12. P. 337–342.

20. Mejia A., Kraft W. Acid peptic diseases: pharmacological approach to treatment // Expert Rev Clin Pharmacol. 2009. Vol. 2(3). P. 295–314.

21. Kahrilas P., Shaheen N., Vaezi M. AGA Medical Position Panel on GERD management // Gastroenterology. 2008. № 135. P. 1383–1391.

22. Wolfe M., Lichtenstein D., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // N Engl J Med. 1999. № 340. P. 1888–1899.

23. Liker H. et al. Managing gastroesophageal reflux disease in primary care: the patient perspective // J Am Board Fam Pract. 2005. № 18. P. 393–400.

24. <http://www.rlsnet.ru> (официальная инструкция к препарату Ренни®)

25. Recker R.R. Calcium absorption and achlorhydria. The New England Journal of Medicine. 1985. № 313(2). P. 70–73.

26. Netzer P., Brabetz-Hfiger A., Brndler R. et al. Comparison of the effect of the antacid Rennie versus low-dose H2-receptor antagonists (ranitidine, famotidine) on intragastric acidity // Aliment Pharmacol Ther. 1998. № 12(4). P. 337–342.

27. Wood R., Serfaty-Lacroisniere C. Gastric acidity, atrophic gastritis and calcium absorption // Nutrition Reviews. 1992. № 50(2). P. 33–40.

28. Schaefer C., Peters P., Miller R. Drugs During Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment // Elsevier. 2007. P. 95–96.

29. Simoneau G. Absence of rebound effect with calcium carbonate // Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1996. № 21(4). P. 351–357.

30. Tytgat G. What is the rate of occurrence of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy? In: Barrett's esophagus // John LibbeyEurotext. 2003. № 1. P. 73–77.

31. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Балькина В.В. и др. Клиническое использование препарата Ренни // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 1998. № 2. С. 33–43 [Minushkin O.N., Maslovskij L.V., Balykina V.V. et al. Klinicheskoe ispol'zovanie preparata Renni // Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 1998. № 2. S. 33–43 (in Russian)].

32. Armstrong D., Marshal J., Chiba N. et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – update 2004 // Can J Gastroenterol. 2005. № 19(1). P. 15–35.

33. Xu X., Li I., Zou D. et al. Role of duodeno-gastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms // Can J Gastroenterol. 2006. № 20(2). P. 91–94.

34. Tytgat G., Simoneau G. Clinical and laboratory studies of the antacid and raft-forming properties of Rennie alginate suspension // Aliment Pharmacol Ther. 2006. № 23. P. 759–765.

35. Hnsel W., Herzog T. Antacid abel Gallens uren reflux: In-vitro-Studiezur Gallens uren bindung // Deutsche Apotheker-Zeitung. 1988. Vol. 27. P. 50–53.

36. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. P. 775–83.

37. La A., Bouali H., Xue S. et al. Postprandial stomach contents have multiple acid layers // J Clin Gastroenterol. 2006. Vol. 40(7). P. 612–617.

38. Маев И.Б., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний // Фарматека. 2013. № 2. С. 66–72 [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Rol' i mesto antacidov v sovremennyh algoritmah terapii kislotozavisimyh zabolevanij // Farmateka. 2013. № 2. S. 66–72 (in Russian)].

39. Weingartner U. Rennie-Verwender best tigen zuverl ssige Wirkung bei Sodbrennen // Pharm Ztg. 2010. Vol. 155(18). P. 80–85.

Влияние препарата Иберогаст® на объем проксимального отдела желудка, антропилородуоденальную моторику и опорожнение желудка у здоровых субъектов мужского пола (реферат)

В последние годы уделяется большое внимание функциональной диспепсии (ФД) – это клинический диагноз, который отражает наличие у больных определенных симптомов нарушения моторики и сенсорной функции желудка [1–11]. Основные причины формирования ФД – это замедленное опорожнение желудка [1], нарушение релаксации проксимального отдела желудка [2–4], низкая сократительная активность антрального отдела желудка [5], аномальная моторика двенадцатиперстной кишки [6] и более высокая чувствительность к механическим [7–9] и химическим [10, 11] раздражителям, нередко это обусловлено нервно-психическими факторами. Для лечения данной патологии врачи наиболее часто используют прокинетики [12–14]. Однако положительное действие этих препаратов зачастую бывает непродолжительным и слабовыраженным [12–14] и может сопровождаться различными нежелательными явлениями [15].

Данный факт заставляет искать альтернативные методы лечения ФД. Высокий интерес вызывает использование растительных лекарственных препаратов. В клинических исследованиях лекарственных средств растительного происхождения при их использовании в качестве монотерапии [16, 17] или в виде комбинации препаратов [18] были получены данные, свидетельствующие о способности этих препаратов уменьшать симптомы ФД.

В настоящее время на российском рынке есть растительный препарат Иберогаст® (производства Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Дармштадт, Германия). Иберогаст представляет собой комплексный препарат растительного происхождения, содержащий девять компонентов, включая экстракт свежего растения *Iberis amara* (плодов иберийки горькой) и экстрактов восьми высушенных растений (*Angelicae radix* (корня дягиля), *Matricariae flos* (цветков ромашки), *Carvi fructus* (плодов тмина), *Cardui mariae fructus* (плодов расторопши пятнистой), *Melissae folium* (листьев Melissa), *Menthae peperitae folium* (листьев мяты перечной), *Chelidonii herba* (чистотела большого травы) и *Liquiritiae radix* (корня солодки)) в 30,9% этаноле.

Препарат прошел ряд испытаний, в ходе которых были показаны его превосходство по сравнению с плацебо [19, 20] и сопоставимость по эффективности с фармакологическими препаратами, в т. ч. с метоклопрамидом [21] и цизапридом [22], относительно снижения выраженности симптомов ФД и синдрома раздраженного кишечника. В этих исследованиях Иберогаст применялся в дозе 20 капель (1,1 мл) 3 раза в сутки в течение 2-х [21] или 4-х [19, 20, 22] недель. Применение Иберогаста сопровождалось развитием минимального количества нежелательных явлений.

Профессор О.Н. Минушкин, к.м.н. Т.С. Шиндина

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

Effects of Iberogast on Proximal Gastric Volume, Antropyloroduodenal Motility and Gastric Emptying in Healthy Men (Abstract)

Minushkin O.N., Shindina T.S.

Central State Medical Academy of the Facilities and Property Management Office under the RF President, Moscow

In recent years, much attention has been paid to functional dyspepsia (FD) - a clinical diagnosis that reflects the presence of certain symptoms of abnormalities in gastric motor and sensory function [1-11]. The main causes of FD are delayed gastric emptying [1], impaired proximal gastric relaxation [2-4], lower contractile activity of the antrum [5], and abnormal duodenal motility [6], as well as greater sensitivity to mechanical [7-9] and chemical [10,11] stimuli., that is often caused by neuro-psychic factors. The prokinetic drugs [12-14] are frequently used to treat this pathology. However, the positive effect of these drugs is often small and variable [12-14], and their adverse effects can be substantial [15].

This fact makes us to look for alternative methods of FD treatment. Herbal drug preparations have recently received considerable interest. Clinical trials of herbal medicines, administered either alone [16, 17] or as combination preparations [18], have established their capacity to improve FD symptoms.

There is a herbal preparation Iberogast® (manufactured by Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt, Germany) on the Russian market now. Iberogast is a combined herbal preparation, containing nine components including fresh plant extract of *Iberis amara* (Bitter Candytuft fruits) and eight dried extracts of plants (*Angelicae radix* (Angelica root), *Matricariae flos* (chamomile), *Carvi fructus* (caraway fruit), *Cardui mariae fructus* (milk thistle fruits), *Melissae folium* (leaves of lemon balm), and *Mentha peperitae folium* (peppermint leaves), *Chelidonii herba* (celandine herb) and *Liquiritiae radix* (licorice root)) at 30.9 % ethanol.

The drug has been evaluated in a number of trials and demonstrated to be superior to placebo [19,20] and of comparable efficacy with pharmacological agents, including metoclopramide [21] and cisapride [22], in improving symptoms in FD and irritable bowel syndrome. In these studies, Iberogast was administered at a dose of 20 drops (1.1 mL) three times per day over periods of 2 [21] or 4 [19, 20,22] wk. Iberogast has not been associated with any adverse effects.

For citation: Minushkin O.N., Shindina T.S. Effects of Iberogast on Proximal Gastric Volume, Antropyloroduodenal Motility and Gastric Emptying in Healthy Men (Abstract) // RMJ. 2017. № 3. P. 162–168.

Для цитирования: Минушкин О.Н., Шиндина Т.С. Влияние препарата Иберогаст® на объем проксимального отдела желудка, антропилородуоденальную моторику и опорожнение желудка у здоровых субъектов мужского пола (реферат) // РМЖ. 2017. № 3. С. 162–168.

В ходе ряда исследований изучались потенциальные механизмы действия, лежащие в основе благоприятных эффектов препарата Иберогаст. В этих исследованиях в основном использовались модельные системы органов животных [23–25], а также получены некоторые предварительные данные для тканей желудка человека [26]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что Иберогаст обладает двойным механизмом действия на желудочно-кишечный тракт. Так, например, Иберогаст, в зависимости от концентрации, способствует повышению тонуса фундального отдела желудка, но в то же время понижает интенсивность сокращений мышечных полосок, полученных из мускулатуры антрального отдела желудка морской свинки [25]. Предварительные эксперименты с препаратами мышечной ткани желудка человека показали, что Иберогаст способствует расслаблению проксимального отдела желудка, что по величине эффекта сравнимо с аналогичным действием на желудок морской свинки [26]. При дополнительном изучении действия препарата Иберогаст на крысах установлено снижение чувствительности афферентных волокон блуждающего нерва и спинальных афферентных волокон как к сильному, так и слабому растяжению в ответ на химические (5-НТ и брадикинин) и механические (растяжение) стимулы [23]; Иберогаст также влияет на сенсорную функцию кишечника.

Результаты, полученные на моделях животных, явились основанием для исследования влияния препарата Иберогаст на объем проксимального отдела желудка, антрального, пилорического и дуоденального давления и опорожнение желудка (включая распределение пищи внутри желудка) у людей – здоровых субъектов мужского пола.

Ни один из участников исследования не имел в анамнезе заболеваний или симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта, не принимал препараты, влияющие на моторику желудка, не курил и не употреблял постоянно более 20 г алкоголя в сутки.

Исследование состояло из трех частей.

Часть А: влияние препарата Иберогаст на объем проксимального отдела желудка

В исследование были включены 9 здоровых субъектов мужского пола (возраст 29 ± 4 года, индекс массы тела (ИМТ) 23 ± 1 кг/м²). Испытуемым вводили однопросветный поливиниловый орогастральный катетер, к дистальному концу которого был плотно прикреплен ультратонкий мягкий полиэтиленовый баллон (емкость 1200 мл) [27]. Проксимальный конец зонда был соединен через трехходовой кран с желудочным баростатом. Интрагастральный баллон располагался на дне желудка [27]. Испытуемых размещали в положении лежа, под углом 75°. Измеряли минимальное давление растяжения (МДР), определяемое как давление

внутри баллона, при котором объем баллона достигает 30 мл [28]. Затем внутри баллона устанавливали давление, соответствующее МДР. Через 10 мин («исходное состояние») каждый участник исследования получал контрольный раствор или препарат Иберогаст с 50 мл воды. Изменение объема в баллоне регистрировали в течение 120 мин.

Часть В: влияние препарата Иберогаст на антропилородуоденальное (АПД) давление

В исследование были включены 12 здоровых субъектов мужского пола (возраст 28 ± 4 года, ИМТ 24 ± 2 кг/м²). 16-канальный манометрический катетер вводили в желудок через анестезированный носовой ход до двенадцатиперстной кишки за счет перистальтики. Катетер имел 16 боковых отверстий, расположенных с интервалом 1,5 см. Шесть боковых отверстий (каналы 1–6) помещались в антральном отделе; датчик-рукав длиной 4,5 см (канал 7) с двумя боковыми отверстиями сверху (каналы 8 и 9) располагался в привратнике; семь боковых отверстий (каналы 10–16) находились в двенадцатиперстной кишке. Правильная установка катетера поддерживалась измерением разности потенциалов на слизистой (РПС) [29]. После установки катетера в правильном положении участнику исследования, выдержавшему голодную диету, проводился контроль моторики до наступления фазы III миграционного моторного комплекса (ММК) внутри пищеварительного тракта [29]. В момент $t=0$ мин, т. е. во время фазы I ММК, испытуемый получал контрольный раствор или препарат Иберогаст с 50 мл воды, после чего в течение 120 мин проводилось измерение АПД давления.

Давление АПД было проанализировано по следующим параметрам: (а) числу и амплитуде антральных волн давления (ВД), (б) базальному пилорическому давлению и числу и амплитуде изолированных пилорических волн давления (ИПВД), (с) числу и амплитуде дуоденальных ВД, в соответствии с описанным ранее методом [30].

Также были вычислены индексы антральной и дуоденальной моторики (ИМ), площадь под кривой концентрация – время (AUC) для числа, амплитуды и ИМ антральных и дуоденальных ВД, базального пилорического давления, числа и амплитуды ИПВД для интервала $t=0-120$ мин [31]. Эпизоды III фазы ММК исключали, если они отмечались более, чем через 60 мин после введения препарата ($t=60-120$ мин), т. е. в случае, когда они были, скорее всего, результатом голодной паузы, а не применения препарата.

Часть С: влияние препарата Иберогаст на опорожнение желудка и распределение пищи внутри желудка

В исследование были включены 8 здоровых субъектов мужского пола (возраст 31 ± 4 года, ИМТ 25 ± 1 кг/м²).

Участники исследования находились в сидячем положении, спиной к гамма-камере. Каждый участник исследования получал контрольный раствор или препарат Иберогаст с 50 мл воды непосредственно перед приемом твердой или жидкой пищи, который проводился в течение 5 мин. Пища состояла из 100 г пирошка с говяжьим фаршем, содержащим печень цыпленка, меченую серным коллоидом ^{99m}Tc -99m (20 мБк ^{99m}Tc); непосредственно после приема пищи вводили 150 мл 10 % раствора декстрозы, меченной 6 мБк ^{67}Ga -ЭДТА [32]. Время завершения приема пищи принималось за $t=0$ минут. Измерения в процессе опорожнения желудка проводили в течение 120 мин.

Данные радиоизотопного анализа были получены в результате сканирования в течение первых 60 мин с минутным интервалом и с 3-минутным интервалом в период между $t=60$ и $t=120$ мин. Данные корректировали с учетом движений испытуемого, распада радионуклидов, ослабления интенсивности гамма-излучения [33]. Интерес представляли как тело желудка, так и его проксимальный и дистальные отделы. Количество твердых и жидких компонентов пищи в теле желудка и его проксимальном и дистальном отделах в период от $t=0$ до $t=120$ мин устанавливали с интервалами 10 мин, как и площадь под кривой AUC. Фазовый сдвиг для твердых и жидких компонентов определяли как период времени между завершением приема пищи и появлением сигнала радиоактивности в проксимальном отделе тонкой кишки [33]. Было вычислено количество твердых компонентов, остающихся в желудке на момент времени $t=100$ мин, а также время, требующееся для выведения 50% жидких компонентов (T50) [33]. На основе установленного диапазона значений нормы опорожнение желудка расценивалось как задержанное, если процент твердых компонентов на момент $t=100$ мин составлял более 61% и (или) T50 жидкости составляло более 31 мин [34].

Участники исследования прибывали в 9:00 утра натощак, после ночного голодания (14 ч воздержания от твердой пищи и 12 ч воздержания от употребления жидкости). В ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в каждой группе участников дважды обследовали с интервалом в 3–10 дней, в которые они получали перорально контрольный препарат или Иберогаст (1,1 мл контроля или исследуемого препарата с 50 мл воды). Последовательно одна за другой были выполнены части исследования А, В и С. Десять из 14 испытуемых принимали участие более чем в одной части исследования.

Иберогаст вводился в рекомендованной дозе 1,1 мл (20 капель). Контрольный раствор готовили путем растворения 100% этанола в воде до достижения содержания спирта 30,9%, таким образом, что 1,1 мл раствора содержал 0,34 мл этанола.

В ходе исследования были получены следующие **результаты**.

Часть А: влияние препарата Иберогаст на изменение объема баллона («расслабление желудка»)

Среднее значение максимального давления детрузора (МДД) соответствовало 8 ± 0 мм рт. ст. для контрольного раствора и 8 ± 1 мм рт. ст. для препарата Иберогаст. Объемы баллонов с МДД до введения препарата не отличались в дни исследования (2 дня) (контроль – 49 ± 4 мл, Иберогаст – 53 ± 5 мл). Отмечено влияние введения препарата и

времени на объем баллона в период 0–120 мин (рис. 1); по мере постепенного увеличения объема баллона в первый и второй дни исследований это увеличение было более значительным в случае Иберогаста, чем в случае контрольного раствора ($p < 0,05$). Увеличение объема баллона по сравнению с исходным было незначительным и очевидным только в интервале времени от 100 до 120 мин ($p < 0,05$) для контрольного раствора; однако увеличение объема баллона после применения препарата Иберогаст было существенным и наблюдалось в период от 40 до 120 мин ($p < 0,05$). Максимальный объем (контрольный раствор: 104 ± 12 мл при 64 ± 15 мин, Иберогаст: 174 ± 23 мл при 69 ± 12 мин, $p < 0,05$ по объему) и площадь под кривой AUC (контроль: 7130 ± 765 мл/мин; Иберогаст: 12400 ± 1850 мл/мин, $p < 0,05$) также были больше в случае Иберогаста.

Часть В: влияние препарата Иберогаст на АПД моторику

Эпизоды фазы III наблюдались у 5 субъектов (у 2-х субъектов – как в случае контрольного раствора, так и при применении препарата Иберогаст; у двух – только в случае применения препарата Иберогаст, у одного – только в случае контрольного раствора). В трех случаях эпизоды фазы III наблюдались в первые 60 мин (дважды в случае применения контрольного раствора и однократно в случае применения препарата Иберогаст).

Антральное давление. Не наблюдалось влияния применения препарата на число (рис. 2А) или амплитуду (рис. 2В) антральных ВД, хотя средние значения были несколько выше при применении препарата Иберогаст по сравнению с контрольным раствором. Тем не менее отмечалось влияние растворов на ИМ (рис. 2С) антральных ВД. Значение ИМ было выше при применении препарата Иберогаст по сравнению с контрольным раствором в первые 60 мин ($p < 0,01$). Не наблюдалось влияния растворов на площадь под кривой AUC для числа, амплитуды или ИМ (табл. 1), хотя средние значения были несколько выше для Иберогаста в сравнении с контрольным раствором.

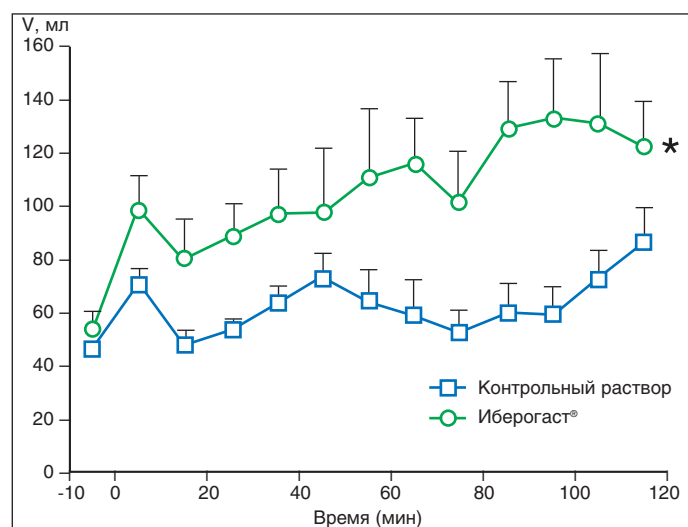


Рис. 1. Объем баллона, выраженный как среднее значение, полученное для 10-минутных интервалов, после перорального введения 1,1 мл контрольного раствора или препарата Иберогаст с 50 мл воды. Иберогаст вызывал увеличение объема баллона в сравнении с контрольным раствором (* $p < 0,05$ в сравнении с контролем). Данные представлены как среднее значение $\pm$ СО (N=9)

Пилорическое давление. Не наблюдалось влияния растворов на базальные значения пилорического давления, а также на число или амплитуду ИПВД (данные не приводятся). Не наблюдалось влияния времени на число и амплитуду ИПВД; после первоначального роста в течение первых 20 мин после введения как контрольного раствора (незначительно), так и препарата Иберогаст ($p < 0,05$), значения возвращались приблизительно к исходному уровню. Не наблюдалось влияния растворов на площадь под кривой AUC для исходного значения пилорического давления, а также числа или амплитуды ИПВД (см. табл. 1).

Дуоденальное давление. Не наблюдалось влияния времени или растворов на число, амплитуду и ИМ дуоденальных ВД (данные не приводятся). При применении контрольного и исследуемого растворов отмечался первоначальный рост ($p < 0,05$) всех 3 параметров, хотя влияние препарата Иберогаст было (недостаточно) более значительным, чем в случае контрольного раствора. Не наблюдалось влияния растворов на площадь под кривой AUC для числа, амплитуды и ИМ волн давления (см. табл. 1).

Часть С: влияние препарата Иберогаст на опорожнение желудка и распределение пищи внутри желудка

Твердая пища. При применении контрольного раствора и препарата Иберогаст не наблюдалось различия в фазовом сдвиге (контроль: 16 ± 4 мин, Иберогаст: 19 ± 5 мин), остаточном количестве твердых составляющих пищи в теле желудка (рис. 3А), его проксимальном (рис. 3В) или дистальном (рис. 3С) отделах, а также в площади под кривой AUC (табл. 2). Для контрольного раствора и Иберогаста не отмечено различий в доле удержания твердых компонентов в момент $t = 100$ мин (контроль: $40 \pm 4\%$, Иберогаст: $43 \pm 5\%$). Опорожнение желудка было замедлено у одного участника исследования при применении препарата Иберогаст (удержание на момент времени 100 мин – 63%).

Таблица 1. Площадь под кривой AUC для числа, амплитуды и ИМ антральных и дуоденальных ВД, базальное пилорическое давление, число и амплитуда ИПВД после введения контрольного раствора или препарата Иберогаст в интервале времени от 0 до 120 мин

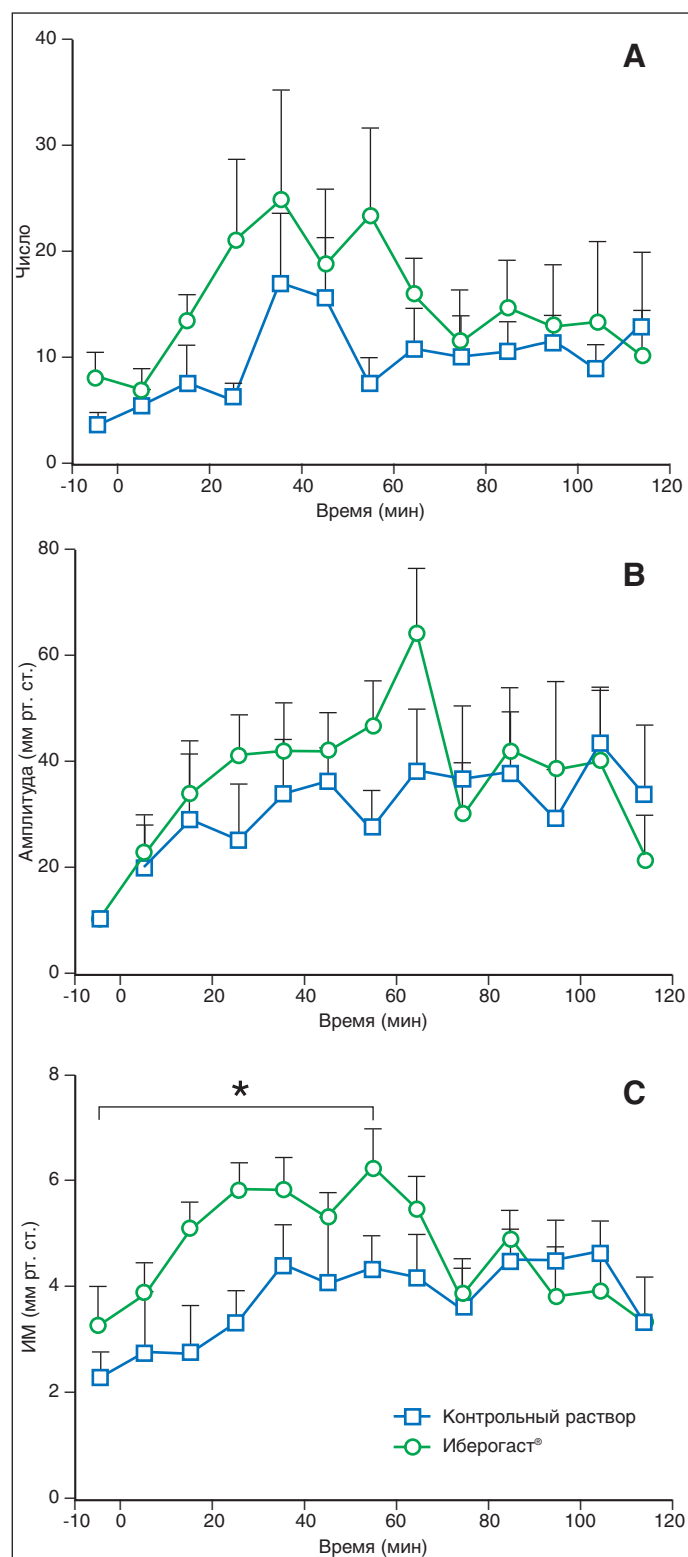
Параметр	Контрольный раствор	Иберогаст
Антральные волны давления		
Число (за 1 мин)	1 150 $\pm$ 279	1 810 $\pm$ 598
Амплитуда (мм рт. ст./мин)	3 730 $\pm$ 480	4 490 $\pm$ 612
ИМ (мм рт. ст./мин)	447 $\pm$ 49	559 $\pm$ 48
Пилорическое давление		
Базальное пилорическое давление (мм рт. ст./мин)*	-94 $\pm$ 89	-102 $\pm$ 76
Число ИПВД (за 1 мин)	267 $\pm$ 79	264 $\pm$ 57
Амплитуда ИПВД (мм рт. ст./мин)	2 510 $\pm$ 484	2 500 $\pm$ 493
Дуоденальные волны давления		
Число (1 за мин)	8 040 $\pm$ 1 150	10 390 $\pm$ 1 940
Амплитуда (мм рт. ст./мин)	3 230 $\pm$ 192	3 450 $\pm$ 226
ИМ (мм рт. ст./мин)	799 $\pm$ 38	880 $\pm$ 42

Данные представлены как среднее значение $\pm$ CO; N=12.

ИМ – индекс моторики; ИПВД – изолированные пилорические волны давления.

*Отрицательные значения указывают, что оба препарата снижали тонус по сравнению с исходным состоянием

Жидкая пища. При применении контрольного раствора и препарата Иберогаст не отмечено различий в фазовом сдвиге при применении растворов (контроль: 1 ± 0 мин, Иберогаст: 1 ± 0 мин); тем не менее наблюдалась корреля-



ция «введение × время» для количества жидкости, остающейся в теле желудка ($p < 0,01$) (рис. 3D). Внутрижелудочное удержание жидкости было немного более длительным при применении препарата Иберогаст по сравнению с контрольным раствором в период с 10-й по 50-ю минуту ($p < 0,05$). Для растворов не отмечено различий относительно количества жидкости, остающейся в проксималь-

ном (рис. 3E) и дистальном (рис. 3F) отделах желудка. Применение растворов не влияло на площадь под кривой AUC для выведения жидкости из тела и дистального и проксимального отделов желудка (см. табл. 2). Отсутствовали различия в T50 жидкости (контроль: 20 ± 3 мин, Иберогаст: 23 ± 2 мин). Опорожнение желудка было замедлено у одного участника исследования при применении препарата Иберогаст ($T_{50} = 32$ мин).

Таблица 2. Площадь под кривой AUC для режимов выведения твердых и жидких компонентов пищи из тела, проксимального и дистального отделов желудка после применения контрольного раствора или препарата Иберогаст в период времени от 0 до 120 мин

Параметр	Контрольный раствор	Иберогаст
Выведение из желудка твердых компонентов		
Итого (%/мин)	8330 ± 286	8580 ± 348
Проксимальный отдел (%/мин)	4810 ± 439	5120 ± 600
Дистальный отдел (%/мин)	3530 ± 593	3490 ± 539
Выведение из желудка жидких компонентов		
Итого (%/мин)	3310 ± 247	3720 ± 237
Проксимальный отдел (%/мин)	1520 ± 200	1720 ± 242
Дистальный отдел (%/мин)	1780 ± 243	2000 ± 175

Данные представлены как среднее значение $\pm$ CO; N=8

Обсуждение

Результаты данного исследования впервые показали, что Иберогаст влияет на моторику желудка человека, и позволяют предположить, что влияние препарата на различные отделы желудка неодинаково. В частности, Иберогаст существенно усиливает расслабление проксимального отдела желудка, увеличивает ИМ ВД и немного замедляет выведение жидкости из желудка, но не оказывает существенного влияния на дуоденальную и пилорическую моторику после голодной паузы, на выведение из желудка твердых компонентов и внутрижелудочное распределение пищи у здоровых субъектов мужского пола.

Патофизиология ФД остается до конца неизученной и неоднородной. Варианты лечения, в т. ч. с использованием прокинетики [12–14] и ингибиторов протонной помпы [35], имеют временный и нестабильный результат. Терапевтический успех лечения пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта при при-

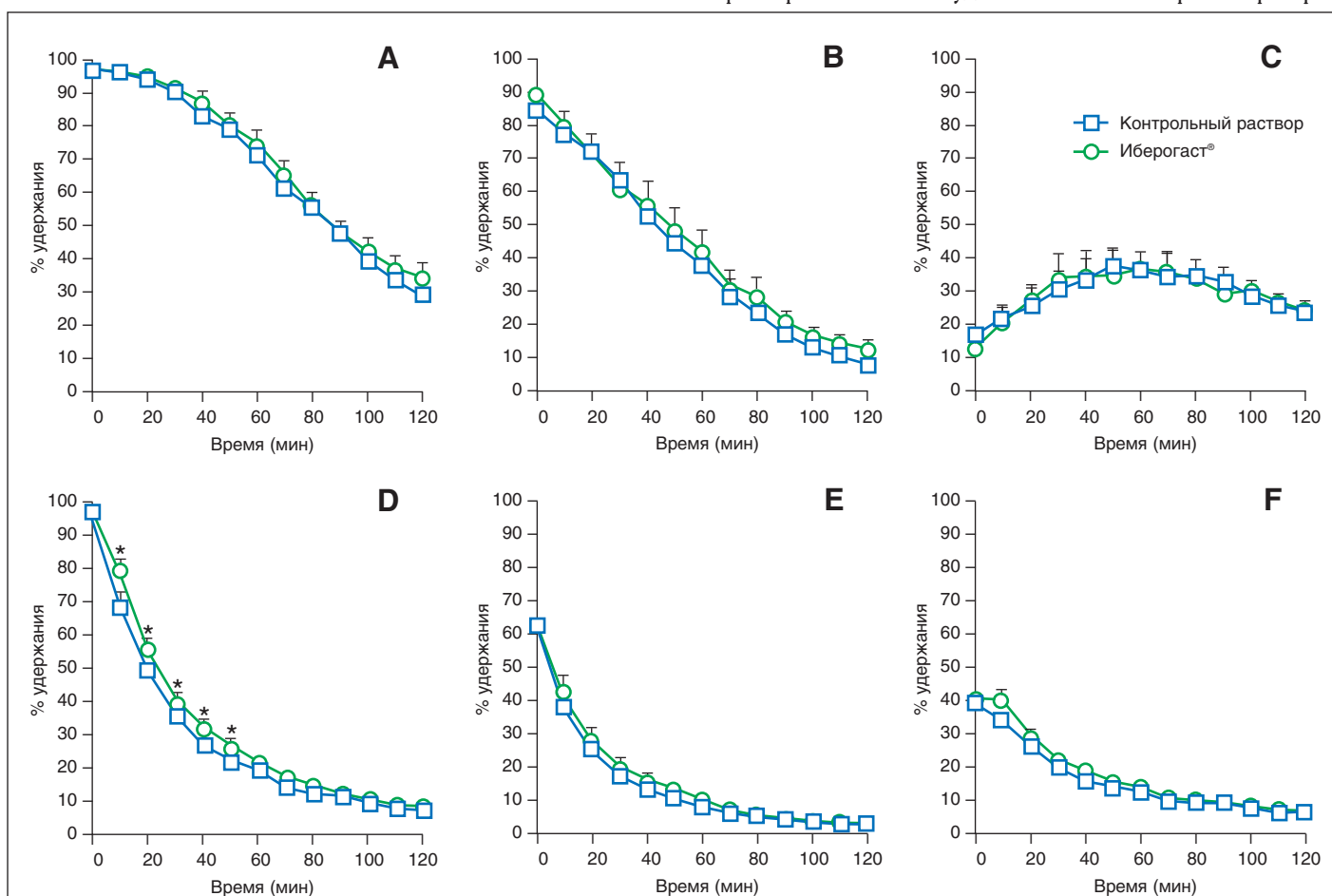


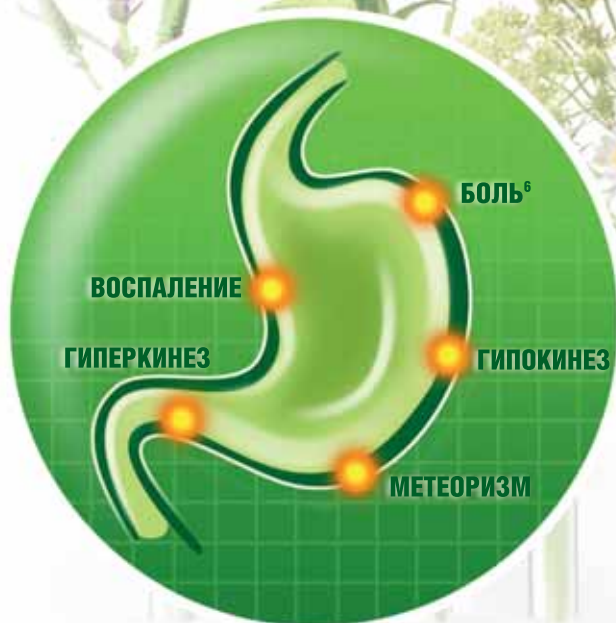
Рис. 3. Опорожнение желудка и распределение твердых (А–С) и жидких (D–F) компонентов пищи внутри желудка после перорального введения 1,1 мл контрольного раствора или препарата Иберогаст с 50 мл воды. Иберогаст не влияет на выведение твердых и жидких компонентов пищи, по сравнению с контрольным раствором, но повышает удержание жидкости в теле желудка в период с 10-й по 50-ю минуту (* $p < 0,05$). Данные представлены как среднее значение $\pm$ CO (N=8)

Иберогаст®



СИЛА РАСТЕНИЙ В ДЕЙСТВИИ

Уникальный¹ растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью (класс 1A)² для многоцелевой терапии функциональной диспепсии³ и СРК⁴



- Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой
- Уменьшает основные симптомы СРК (спастические боли, чередование запоров и диареи)⁵ и функциональной диспепсии (боль и дискомфорт в эпигастрии)⁶
- Снижает висцеральную гиперчувствительность⁷
- Начинает действовать уже через 15 минут⁸



L.RU.MKT.CC.07.2015.0857

1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты. По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 6 июля 2015 года.

2. ЖКТ – Телекс, 60. Издание DGVs 2005 – Фитофармакология в гастроэнтерологии: что является валидным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 2005; 12.

3. Melzer J., Rösch W., Reichling J. et al. Мета-анализ: фитотерапия функциональной диспепсии с применением растительного препарата STW 5 (Иберогаст®).

4. Klein-Galczynski C., Sassini I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаста в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракты), 1999; 125; 25.

5. Holtmann G., Adam B., Vinson B. Доказательная медицина и фитотерапия при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Систематический анализ проведенных исследований препарата Иберогаст. Венская медицинская газета, 2004; 154: 21–22.

6. Препарат STW 5 (Иберогаст®). Фитопрепарат для пациентов, страдающих функциональной диспепсией: результаты мультицентрового, плацебо-контролируемого двойного слепого исследования Ulrike von Arnim, M.D., Ulrich Peitz, M.D., Bettina Vinson, M.D., PhD, Peter Mallertheiner, M.D., PhD, Американский журнал гастроэнтерологии, 2007 ISSN 0002-9270, стр. 1268.

7. Шептулин А.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы видим «внутри хрустального шара»? РМЖ: гастроэнтерология, 2014; 3–7.

8. Vinson B.P., Holtmann G. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Гастроэнтерология, N. 144, с. 682 MO 1881.

Торговое название: Иберогаст® (Iberogast®). **МНН или группировочное название:** – **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тонусе и моторике оказывает тонизирующее, прокинетиическое действие. В эксперименте in vitro ингибирует рост 6 подвидов *Helicobacter pylori*. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцина, повышает концентрацию мукотективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) – из-за недостаточности клинических данных. **Способ применения и дозы.** Внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

менении относительно недорогих лекарственных препаратов растительного происхождения повышает комплаентность; кроме того, использование этих препаратов обычно не приводит к развитию неблагоприятных явлений. В частности, при лечении ФД препарат Иберогаст превосходит placebo [19, 20] и сравним с метоклопрамидом [21] и цизапридом [22].

Результаты исследования показали, что Иберогаст усиливает расслабление проксимального отдела желудка, о чем свидетельствует увеличение объема внутрижелудочного баллона при неизменном давлении, поддерживаемом в течение всего времени исследования (120 мин). Кроме того, Иберогаст повышает ИМ антральных ВД в течение первых 60 мин после введения. Эти данные согласуются с результатами, наблюдаемыми у животных [25], и позволяют предположить, что влияние препарата Иберогаст на моторику кишечника здорового человека также неодинаково в различных отделах кишечника. Действие препарата может способствовать уменьшению выраженности симптомов диспепсии, т. к. нарушение релаксации проксимального отдела желудка и антральная гипокинезия неблагоприятно влияют на симптоматику 40–70% пациентов с ФД [2–4, 36]. Напротив, не отмечено влияния препарата Иберогаст на дуоденальное давление, фазовую и тоническую пилорическую моторику, выведение твердых компонентов пищи из желудка, при этом наблюдается минимальное, но достоверное замедление выведения жидкости. Последнее неудивительно с учетом того, что Иберогаст расслабляет дно желудка и повышает сократительную активность привратника, по причине чего при применении препарата не следовало ожидать каких-либо существенных изменений в опорожнении желудка. Отсутствие влияния препарата Иберогаст на внутрижелудочное распределение пищи можно объяснить, если принять во внимание его эффект в отношении усиления релаксации проксимального отдела желудка. Однако это явление могло быть связано и с тем, что использовавшаяся в исследовании пища имела небольшой объем и низкую калорийность (330 ккал). Было бы интересно оценить влияние препарата Иберогаст на внутрижелудочное распределение пищи большей калорийности и объема.

Результаты иных исследований по изучению влияния препарата Иберогаст на аккомодацию проксимального отдела желудка, моторику антрального и пилорического отдела, а также моторику тонкого отдела кишечника, опорожнение и чувствительность желудка свидетельствуют о том, что Иберогаст влияет на моторику желудка у пациентов с ФД, что согласуется с результатами настоящего исследования.

Мишень для Иберогаста при уменьшении чувствительности желудка не была установлена. Таким образом, предположение о том, что влияние Иберогаста может быть опосредовано действием на тонкий кишечник, как и в случае с регуляцией опорожнения желудка [37], требует дальнейших исследований.

Важно признать возможные ограничения нашего исследования. Препарат Иберогаст содержит несколько компонентов, поэтому неизвестно, какой (или какие) из экстрактов отвечают за продемонстрированное влияние на релаксацию проксимального отдела, антральную моторику и выведение жидкости из желудка человека. Тем не менее механизм действия препарата Иберогаст недавно был исследован на мышечных препаратах желудка морской свинки. Полученные

данные свидетельствуют о том, что в основе неодинакового влияния Иберогаста на различные отделы желудка лежит не различное действие отдельных компонентов препарата на дно или антральный отдел желудка, а различное строение мускулатуры дна и антрального отдела [26]. Влияние препарата Иберогаст на моторику желудка не связано с содержанием этанола в препарате, поскольку Иберогаст и контрольный раствор были идентичны по объему и концентрации спирта. В данном исследовании оценивались однократное воздействие дозы Иберогаста и эффект многократных доз, при этом действие препарата при длительном приеме остается неисследованным. Кроме того, в исследовании участвовало относительно небольшое число здоровых субъектов мужского пола, поэтому требуются дальнейшие исследования препарата с участием пациентов с ФД мужского и женского пола. В нашем исследовании оценивалось воздействие Иберогаста на желудок после голодной паузы, однако большое клиническое значение имеет и оценка влияния Иберогаста на моторную функцию желудочно-кишечного тракта после приема пищи. Пациенты принимали Иберогаст и контрольный раствор непосредственно перед приемом 50 мл воды, при этом только один субъект смог различать контрольный раствор и Иберогаст, четверо пациентов заявили о непродолжительном (т. е., сразу после употребления) неприятном вкусе обоих растворов. Следовательно, наблюдаемое действие на моторику, скорее всего, не может быть связано с чувством отвращения при приеме препаратов.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали влияние Иберогаста на моторику желудка человека, неодинаковую в различных отделах желудка. Иберогаст усиливает расслабление проксимального отдела желудка, антральную моторику и замедляет выведение жидкости из желудка, но не влияет на пилорическую и дуоденальную моторику и выведение из желудка твердых компонентов пищи у здоровых субъектов мужского пола. Влияние на моторику желудка может способствовать положительному действию Иберогаста при ФД.

Из всего вышесказанного можно сделать выводы относительно эффектов препарата Иберогаст:

- способствует уменьшению выраженности симптомов у пациентов с функциональной диспепсией;
- увеличивает релаксацию проксимального отдела желудка;
- увеличивает индекс моторики и антральные волны давления. Несколько замедляет выведение жидкости из желудка.

*Реферат подготовлен редакцией PMJ по статье
Amelia N. Pilichiewicz, Michael Horowitz, Antonietta Russo et al.
Effects of Iberogast on Proximal Gastric Volume, Antropyloroduodenal Motility and Gastric Emptying in Healthy Men // American Journal of Gastroenterology. 2007. Vol. 102. P. 1276–1283.*

Литература

1. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // Gastroenterology. 1996. Vol. 110. P. 1036–1042.
2. Gilja O.H., Hausken T., Wilhelmsen I. et al. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia // Dig Dis Sci. 1996. Vol. 41. P. 689–696.
3. Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia // Gastroenterology. 1998. Vol. 115. P. 1346–1352.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Консервативное лечение геморроя: опыт применения препаратов Релиф

Профессор Л.А. Благодарный

ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

Государственный научный центр колопроктологии МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Консервативное лечение острого и хронического геморроя является актуальной проблемой и приобретает все большее значение ввиду распространенности этого заболевания, частоты обращений подобных пациентов к врачам общей практики и появления на фармацевтическом рынке достаточно эффективных обезболивающих, тромболитических, кровоостанавливающих и флеботонических препаратов. Консервативное лечение должно носить комбинированный характер. При этом необходимо сочетание системных и местных препаратов. Среди препаратов местного действия особую позицию занимает группа препаратов Релиф. Удобство применения этих препаратов при остром и хроническом геморрое заключается в разнообразии действующих веществ и форм выпуска. Релиф применяется при кровоточащем геморрое, Релиф Адванс – при болевом синдроме, Релиф Ультра – при тромбозе геморроидальных узлов, осложненном воспалением. Кроме того, доказанная эффективность этих препаратов и обезболивающее действие позволяют применять их в послеоперационном периоде. В статье представлен опыт применения препаратов Релиф у различных групп пациентов.

Ключевые слова: геморрой, тромбоз, кровотечение, консервативное лечение.

Для цитирования: Благодарный Л.А. Консервативное лечение геморроя: опыт применения препаратов Релиф // РМЖ. 2016. № 3. С. 169–172.

ABSTRACT

Conservative treatment of hemorrhoids: experience of Relief application
Blagodarnyy L.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow
State Scientific Center for Coloproctology, Moscow

Conservative treatment of acute and chronic hemorrhoids is a relevant issue of growing importance due to its high occurrence and high rate of primary care visits as well as the development of effective analgesic, thrombolytic, haemostatic, and phlebotonic medications. Conservative treatment should be complex and include both systemic and topical agents. Among topical drugs, series medicine Relief is of special interest. There are several preparations which make them comfortable in use for acute and chronic hemorrhoids. Relief is prescribed for bleeding hemorrhoids, Relief Advance reduces pain, and Relief Ultra is used for thrombosed hemorrhoid and inflammation. Significant wound-healing effect allows to use these medications postoperatively. The paper addresses the experience with Relief in various patient groups.

Key words: hemorrhoids, thrombosis, bleeding, conservative treatment.

For citation: Blagodarnyy L.A. Conservative treatment of hemorrhoids: experience of Relief application // RMJ. 2016. № 3. P. 169–172.

Геморрой – болезнь наружных и внутренних геморроидальных узлов. Комбинированный геморрой – это выпадение внутренних геморроидальных узлов и наружный геморрой одновременно. При хроническом геморрое основными симптомами являются кровотечение и выпадение геморроидальных узлов из анального канала [1]. Геморрой, как и многие заболевания, имеет волнообразный характер: хроническое течение сменяется обострением.

Острый геморрой – это, прежде всего, тромбоз геморроидальных узлов или кровоточащий геморрой, осложненный анемией. К тромбозу узлов быстро, в течение суток, может присоединиться воспалительный процесс. Острый геморрой подразделяется на три степени:

- 1) тромбоз геморроидальных узлов без воспаления;
- 2) тромбоз с воспалением в самом узле;
- 3) распространение воспалительного процесса на окружающую клетчатку.

Часто кровоточащий геморрой осложняется хронической анемией, реже – в 4–5% случаев – острой анемией.

Хроническое течение геморроя разделяют на 4 стадии. Для I стадии характерно только выделение алой крови из анального канала при дефекации без выпадения узлов. II стадия характеризуется выпадением геморроидальных узлов с самостоятельным их вправлением в анальный канал (с кровотечением или без него). При III стадии периодическое выпадение узлов требует их ручного вправления в анальный канал (с кровотечением или без него). IV стадия характеризуется постоянным выпадением геморроидальных узлов, иногда вместе со слизистой анального канала (с кровотечением или без него).

Показания для медикаментозного лечения:

- 1) острый геморрой;
- 2) хронический геморрой ранних стадий;
- 3) периоперационный период;
- 4) профилактика геморроя [2].

Медикаментозное лечение острого и хронического геморроя складывается из общего и местного применения обезболивающих, флеботонических, противовоспалительных, кровоостанавливающих и местных комбинированных препаратов [3].

Место консервативной терапии в лечении геморроя

Консервативное лечение геморроя основано на сочетании системных и топических препаратов. В основе системной терапии ведущее место занимают флеботонические препараты, в особенности микронизированный диосмин с фракцией гесперидина. Для ликвидации тромбоза геморроидальных узлов в виде системных препаратов также принимают пентоксифиллин, ацетилсалициловую кислоту и, конечно, комбинированные флеботонические препараты. Препараты группы бензопиринов также улучшают кровоток в геморроидальных узлах.

Применение местных препаратов способствует уменьшению болевого и воспалительного синдромов, усиливает действие системных обезболивающих препаратов и флеботоников, что сокращает сроки реабилитации. В остром периоде достаточно 7–10-дневного курса лечения местными препаратами, а при хроническом течении в качестве профилактики курс может быть продолжен до 1,5–2-х месяцев.

Патогенетически обоснованная фармакотерапия решает ряд задач:

- 1) устранение воспаления;
- 2) купирование болевого синдрома;
- 3) устранение тромбоза геморроидальных узлов;
- 4) остановку кровотечения.

Для устранения воспаления применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), системную энзимотерапию, различные мазевые формы, содержащие НПВП, а также флеботоники. Противовоспалительный эффект НПВП обеспечивается угнетением биосинтеза простагландинов, имеющих важное значение в патогенезе воспаления и болевого синдрома [4].

При остром тромбозе геморроидальных узлов для снятия воспаления чаще применяют топические комбинированные препараты, такие как трибенозин с лидокаином, комбинированный препарат, содержащий буфексакс, висмута субгаллат, титана диоксид, лидокаина гидрохлорид. Эти препараты оказывают венотонизирующее и противовоспалительное действие. Они улучшают сосудистый тонус, уменьшают венозный застой в кавернозных тельцах, улучшают микроциркуляцию. Их противовоспалительное действие объясняется ингибированием эндогенных веществ, исполняющих роль медиаторов в развитии воспаления. Лидокаина гидрохлорид в гелевом субстрате оказывает быстрое и продолжительное обезболивающее действие.

Для купирования болевого синдрома при остром геморрое обычно применяют ненаркотические анальгетики (антипиретики на основе метамизола), производные парацетамола, а также НПВП в виде системной и местной терапии. Комбинация топических препаратов и НПВП обладает выраженным противовоспалительным и обезболивающим эффектом.

При болевом синдроме, связанном с острой анальной трещиной, осложняющей течение геморроя, эффективны спазмолитические препараты, а также производные нитроглицерина и нифедипина на специальной мазевой основе для местного применения, оказывающие спазмолитическое действие на внутренний сфинктер.

Для лечения тромбоза при геморрое используют гепаринсодержащие мази и гели. Применение гепаринсодержащих препаратов способствует регрессу тромбированных геморроидальных узлов, снижению отека и гиперемии кожи, воспалительной реакции. Более эффективны комбинированные препараты, содержащие гепарин натрия, полидоканол, декспантенол и гидрокортизон. Гепарин связывает плазменное свертывание и тормозит гемостаз, полидоканол обеспечивает обезболивающее действие, декспантенол стимулирует процессы репарации, а гидрокортизон оказывает противовоспалительное действие.

При остром кровоточащем геморрое может развиваться хроническая или острая анемия, выраженность которой зависит от активности кровотечения, его частоты, величины кровопотери. Для системной терапии при кровотечении из геморроидальных узлов используются достаточно эффективный препарат транексамовой кислоты, активатор образования тромбопластина – этамзилат натрия и антидот гепарина – протамин сульфат. Многообразие форм и стадий геморроя при его лекарственном лечении требует индивидуального подхода.

При геморроидальном кровотечении в основном применяют местные препараты. Из них достаточно эффективен α -адреномиметик фенилэфрин, а также альгинат натрия, который сокращает время полимеризации фибриномономера на заключительном этапе свертывания крови.

При выраженном кровотечении для местного лечения применяют коллагеновые гемостатические губки, состоящие из фибриногена и тромбина. После введения в анальный канал гемостатическая губка рассасывается и образует фибринную пленку, которая блокирует кровоточащие участки геморроидальных узлов.

На сегодняшний день для лечения различных форм геморроя предложено местное средство Релиф, представленное пятью препаратами с различным механизмом действия [5]. Они обладают обезболивающим, кровоостанавливающим, выраженным противовоспалительным свойствами, которые характерны для определенных форм линейки препаратов Релиф. Различный состав и соответственно различное преобладающее действие каждого из препаратов позволяют учитывать клиническую форму, стадию, те или иные симптомы геморроя, что обеспечивает индивидуальный подход к терапии.

Препарат Релиф устраняет кровотечение за счет фенилэфрина, обладающего сосудосуживающим, противоотечным, противозудным действием; быстроту эффекта обеспечивает входящее в состав основы масло какао, легко расплавляющееся при введении суппозитория. Суппозитории Релиф назначают для лечения внутреннего геморроя с преобладанием отека и кровотечения. Релиф мазь в составе основы содержит натуральные масла кукурузы и тимьяна и применяется для лечения преимущественно наружного геморроя.

Релиф Адванс – препарат, содержащий бензокаин, обладает местным действием, с минимальным риском развития побочных эффектов, показан для лечения геморроя с выраженным болевым синдромом, а также для использования после проктологических операций. Суппозитории применяют преимущественно для лечения внутреннего геморроя, мазь – для лечения наружного геморроя. В состав Релиф Адванс входит бензокаин – местный анестетик, который безопасен, поскольку благодаря особенностям химического строения практически не оказывает системного воздействия.

Релиф Ультра – препарат с противовоспалительным действием, с минимальным риском развития побочных эффектов, показан для лечения обострений геморроя и других заболеваний аноректальной зоны (трещины, эрозии заднего прохода, проктит, анальный зуд, экзема, дерматит периаанальной области). Отличительной особенностью препарата Релиф Ультра является наличие в его составе гидрокортизона, в одном суппозитории – 10 мг. Гидрокортизона ацетат, входящий в состав Релиф Ультра, обладает противовоспалительным, десенсибилизирующим, противоаллергическим, сосудосуживающим и противозудным действием. При местном лечении острого геморроя гидрокортизон угнетает выделение важных медиаторов воспаления. Вторым компонентом уникальной комбинации суппозитория Релиф Ультра является цинка сульфат, способствующий заживлению ран и эрозий. В совокупности это обеспечивает комбинированный местный эффект препарата Релиф Ультра, а основа суппозитория – масло какао – способствует быстрому расплавлению свечей в анальном канале, что особенно важно при воспалительном процессе.

В рандомизированном исследовании у 60 пациентов с патологией аноректальной области была изучена эффективность мази Релиф [6]. Пациенты были разделены на 2 равные группы ($n=30$), основную и контрольную. В каждую из них вошли по 15 пациентов, страдающих смешанным геморроем, и по 15 пациентов после хирургических вмешательств. После лечения мазью Релиф в основной группе 14 из 15 больных с геморроем (93%) отметили выраженное улучшение общего состояния в связи с уменьшением боли и зуда. У всех 15 пациентов этой группы, перенесших геморроидэктомию, отмечено существенное уменьшение отека, зуда и гиперемии, быстрое очищение раны от гнойно-фибринозного содержимого, облегченный акт дефекации. Первичные грануляции и эпителизация появились в исследуемой группе в среднем, на 2–3 дня раньше, чем в контрольной. Препарат не вызывал каких-либо аллергических или токсических реакций и может быть рекомендован для лечения геморроя.

Эффективность геморроидальных свечей Релиф Адванс у больных хроническим геморроем в амбулаторных условиях была продемонстрирована в исследовании В.В. Дарвина и соавт. [7]. Результаты консервативного лечения 30 больных с хроническим геморроем, находившихся на амбулаторном лечении, показали эффективность суппозитория Релиф Адванс. Отличный результат на 7-е сутки получен у 46,7% больных, на 14-е сутки – у 70%, на 21-е сутки – у 82,8%. Особенно эффективен препарат у больных с I–II стадией заболевания. Меньший эффект суппозитория Релиф Адванс отмечен при применении у больных с III стадией хронического геморроя. В этом случае Релиф Адванс может являться средством подготовки к операции, а также входить в программу послеоперационного лечения [7].

А.В. Воробей и соавт. [8] исследовали клинический эффект применения ректальных суппозитория Релиф, Релиф Адванс, Релиф Ультра, мази Релиф Адванс у 32 проктологических больных с различными заболеваниями аноректальной области, а также в послеоперационном периоде. Контрольная группа состояла из 11 человек, которым препараты группы Релиф не назначались. Отмечено, что наиболее эффективным оказалось сочетание суппозитория Релиф Адванс и мази Релиф Адванс. Следующими по анальгезирующему действию были свечи Релиф Ультра, и

несколько хуже, хотя и достаточно хорошие результаты показали свечи Релиф (рис. 1).

Одновременно с уменьшением болевого синдрома у больных основной группы отмечалось более быстрое уменьшение отека в зоне операции, снижение частоты послеоперационных кровянистых выделений и ускоренное заживление раны. Все оперированные больные выписаны по окончании исследования в среднем через 9 ± 2 дня. Следует отметить хорошее лечебное действие в составе комплексной терапии суппозитория Релиф Ультра, содержащих гидрокортизон, и при такой трудно поддающейся лечению патологии, как анальный зуд [8].

Изучение клинического эффекта свечей и мази Релиф при лечении воспалительно-сосудистых процессов, сопровождающихся болевым синдромом и зудом, при лечении криптитов, папиллитов, анальных трещин, острых и хронических форм геморроя было представлено в исследовании Т.В. Абуладзе, включавшем 30 пациентов [9]. При использовании обеих форм препарата обезболивающий эффект наступал быстро и продолжался до 2–4 ч. Синдром боли был купирован в 23 случаях (77%), из них у пациентов с острым геморроидальным тромбозом – у 5 из 5 (100%), хроническим геморроем – у 12 из 14 (85,7%), с анальными трещинами – у 5 из 5 (100% случаев). При повторном 6-дневном применении во всех случаях эффект оказался позитивным. Отек спал, геморроидальные узлы уменьшились в размере, болевой синдром купирован. Таким образом, лечение как хронических, так и острых процессов анального канала препаратами Релиф дало положительный результат.

В открытом исследовании, проведенном в колопроктологическом центре Санкт-Петербурга, суппозитории Релиф Ультра были использованы у 35 больных с геморроем I–II стадии и у 23 пациентов с острым тромбозом геморроидальных узлов. Мазь Релиф Адванс была назначена 41 больному после различных проктологических операций. В контрольную группу вошли 70 пациентов, которым проводилось традиционное лечение (гепариновая мазь, синтомицин, левомеколь). Отличный результат лечения был достигнут у 80% больных – отсутствовали болевой синдром и дизурические расстройства, быстро купировались явления тромбоза геморроидальных вен и воспаления. У 17% больных отмечен хороший результат лечения, который заключался в эффективном воздействии препарата на процессы заживления и воспаления, при сохранении болевого син-

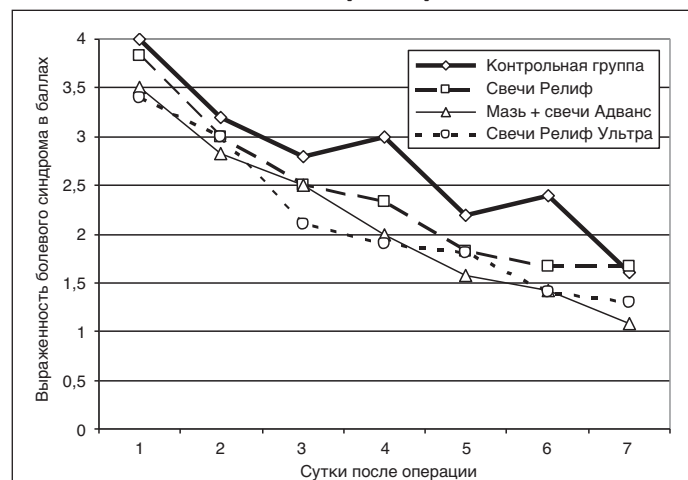


Рис. 1. Динамика болевого синдрома у оперированных больных на фоне лечения препаратами группы Релиф

дрома, для купирования которого применяли анальгетики. У 3% пациентов препарат был отменен в связи с развитием непереносимости (зуд, гипертермия) [10].

Важно знать, что у большей части пациентов с геморроем имеется синдром раздраженной кишки, чаще всего в виде запоров, поэтому таким пациентам в обязательном порядке показано целенаправленное лечение. Оно заключается в применении гидрофильных коллоидов, ферментных препаратов, эубиотиков и прокинетиков. Лечение синдрома раздраженного кишечника является непереносимым условием эффективности профилактики и успешного лечения любых форм геморроя.

После снятия воспалительного процесса необходимо провести лечение, улучшающее репаративные свойства тканей. Депротеинизированный гемодериват крови телят, содержащий производные нуклеиновых кислот и низкомолекулярные пептиды, улучшает течение энергетически зависимых процессов обмена веществ в организме. Препарат улучшает снабжение организма кислородом и глюкозой, стимулирует активность ферментов окислительного фосфорилирования и улучшает микроциркуляцию в тканях.

Местное репаративное действие также оказывает мазь, содержащая микробные клетки кишечной палочки, убитые фенолом. Действие ее основано на повышении местной резистентности тканей к воздействию патогенной микрофлоры. Этот процесс проходит при помощи антигенов клеточных стенок и продуктов метаболизма кишечной палочки при контакте со слизистой прямой кишки и перианальной кожей. Препарат стимулирует Т-лимфоцитарную систему кишечного иммунитета, увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов и клеток ретикуло-эндотелиальной системы, нормализует тонус кровеносных сосудов и стимулирует регенерацию поврежденных тканей.

Фармакопрофилактика геморроя необходима в группе риска: у пациентов с запорами, ведущих малоподвижный образ жизни, а также у беременных женщин. В ряде случаев, в т. ч. во время беременности, необходимо назначение флеботропных препаратов. Вопрос об их применении во время беременности и в послеродовом периоде решается индивидуально.

Кроме того, во время беременности и послеродовом периоде можно применять местно Релиф при выделении крови из заднего прохода или зуде. При геморрое с выраженным болевым синдромом целесообразно назначать Релиф Адванс в виде суппозитория или мази. Эти препараты разрешены к применению у женщин любых сроков беременности.

В исследовании Н.В. Князевой и С.Н. Пернакова [11] на 110 пациентках показано, что препарат Релиф является эффективным средством лечения геморроя и других заболеваний аноректальной зоны у родильниц в позднем послеродовом периоде. Положительный результат при применении препарата Релиф был достигнут у 87,5% пациенток: исчезли отек тканей, зуд в промежности, чувство дискомфорта, кровоточивость. Устранение зуда и дискомфорта наблюдалось в течение 5 мин от момента введения суппозитория Релиф в прямую кишку. Авторы делают вывод, что исследуемый препарат в дозе 1 суппозиторий 2–4 раза в сутки на протяжении 7–10 дней хорошо переносится больными, редко вызывает побочные эффекты.

Противопоказания

Прежде всего, системные и местные препараты, предназначенные для лечения геморроя, противопоказаны при

наличии в анамнезе аллергических реакций и непереносимости этих препаратов или их компонентов.

Относительным противопоказанием к применению гепаринсодержащих средств являются нарушения свертываемости крови.

В I триместре беременности противопоказаны, как правило, НПВП и глюкокортикоиды как в системной терапии, так и при местном применении, а также системные препараты для лечения геморроя. В II–III триместре, послеродовом периоде, во время кормления грудью возможно ограниченное системное и местное применение препаратов с учетом соотношения риска и пользы.

Комбинированная фармакотерапия, проводимая при остром или хроническом геморрое, сопровождается длительным положительным эффектом, но возобновление запоров и нарушение диеты могут вновь вызвать обострение. Поэтому необходимо проводить профилактику геморроя в виде 1,5–2-месячных курсов 2 раза в год, применяя малые дозы комбинированных флеботонических препаратов.

Таким образом, выбор метода консервативного лечения геморроя зависит от выраженности симптоматики, а одновременное применение системного и местного лечения позволяет достаточно эффективно купировать острые процессы, уменьшить число обострений и предупредить их развитие.

Литература

1. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А., Геморрой. 2-е изд., переработ., дополн. М.: Литтерра, 2010. С. 191 [Vorob'ev G.I., Shelygin Ju.A., Blagodarnyj L.A., Gemorroj, 2 izd., pererab., dopoln. M.: Litterra, 2010. S. 191 (in Russian)].
2. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. Литтерра, 2014. С. 597 [Shelygin Ju.A., Blagodarnyj L.A. Spravochnik po koloproktologii. Litterra, 2014. S. 597 (in Russian)].
3. Вовк Е.И. Рациональная фармакотерапия – фактор успешного лечения геморроя // РМЖ. 2002. № 2. Е-10. С. 73–77 [Vovk E.I. Racional'naja farmakoterapija – faktor uspešnogo lechenija gemorroja // RMZ. 2002. № 2. Е-10. С. 73–77 (in Russian)].
4. Колопроктология. Национальные клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 30–53 [Koloproktologija. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. M.: GEOTAR-Media, 2015. S. 30–53 (in Russian)].
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: Астрафарм сервис, 2010. С. 832 [Spravochnik Vidal'. Lekarstvennye preparaty v Rossii. M.: Astraform servis, 2010. S. 832 (in Russian)].
6. Хотиняну В.Ф. Клиническое исследование препарата Релиф, геморроидальная мазь. Материалы могут быть предоставлены при обращении в медицинский отдел BAYER [Hotinjanu V.F. Kliničeskoe issledovanie preparata Relif, gemorroidal'naja maz' Materialy mogut byt' predostavleny pri obrashhenii v medicinskij otdel BAYER (in Russian)].
7. Дарвин В.В., Илькич А.А., Абубакиров А.С. Оценка эффективности использования свечей «Релиф Адванс» у больных хроническим геморроем в амбулаторных условиях. Материалы могут быть предоставлены при обращении в медицинский отдел BAYER [Darvin V.V., Il'kanich A.A., Abubakirov A.S. Ocenka jeffektivnosti ispol'zovanija svečej «Relif Advans» u bol'nyh hroničeskim gemorroem v ambulatornyh uslovijah. Materialy mogut byt' predostavleny pri obrashhenii v medicinskij otdel BAYER (in Russian)].
8. Воробей А.В., Жура А.В., Тихон В.К. Оценка препаратов семейства «Релиф» в лечении проктологических больных. 2005. Материалы могут быть предоставлены при обращении в медицинский отдел BAYER [Vorobej A.V., Zhura A.V., Tihon V.K. Ocenka preparatov semejstva «Relif» v lečenii proktologičeskix bol'nyh. 2005. Materialy mogut byt' predostavleny pri obrashhenii v medicinskij otdel BAYER (in Russian)].
9. Абуладзе Т.В. Использование ректальных суппозиторий и мази Релиф при геморроидальной болезни и других патологиях анального канала. 2005. Материалы могут быть предоставлены при обращении в медицинский отдел BAYER [Abuladze T.V. Ispol'zovanie rektal'nyh suppozitorij i mazi «Relif» pri gemorroidal'noj bolezni i drugih patologijah anal'nogo kanala. 2005. Materialy mogut byt' predostavleny pri obrashhenii v medicinskij otdel BAYER (in Russian)].
10. Васильев С.В., Захаров А.Ю. Отчет по клиническому изучению препарата Релиф Ультра свечи и Релиф Адванс мазь. Материалы могут быть предоставлены при обращении в медицинский отдел BAYER [Vasil'ev S.V., Zaharov A.Ju. Otčet po kliničeskomu izučeniju preparata Relif Ul'tra svečy i Relif Advans maz'. Materialy mogut byt' predostavleny pri obrashhenii v medicinskij otdel BAYER (in Russian)].
11. Князева Н.В., Пернаков С.Н. Применение препарата Релиф в послеродовом периоде у родильниц с геморроем и заболеваниями аноректальной зоны. Материалы могут быть предоставлены при обращении в медицинский отдел BAYER [Knjazeva N.V., Pernakov S.N. Primenenie preparata Relif v poslerodovom periode u rodil'nic s gemorroem i zabolevanijami anorektal'noj zony. Materialy mogut byt' predostavleny pri obrashhenii v medicinskij otdel BAYER (in Russian)].

Избавление от препятствий на пути в туалет¹

ГЕМОРРОЙ



Суппозитории «Релиф Ультра»
с гидрокортизоном и сульфатом
цинка для лечения трещин
и эрозии заднего прохода

«Релиф» (суппозитории и мазь)
с фенилэфрином для лечения
хронического геморроя, проявляющегося
кровоточивостью², отёком, зудом

«Релиф Про» (суппозитории и мазь)
с лидокаином и флуокортолоном для лечения острого
геморроя, проявляющегося выраженной болью, отёком,
воспалительными явлениями

«Релиф Адванс»
(суппозитории и мазь)
с бензокаином для лечения
болевого синдрома,
применения
в послеоперационном
периоде

Релиф. Мягкое³ лечение геморроя⁴.

Торговое название: Релиф®. МНН или группировочное название: Фенилэфрин. Лекарственные формы: мазь для ректального и наружного применения, Суппозитории ректальные. Показания к применению: в качестве симптоматического средства при геморрое, трещинах заднего прохода, анальном зуде. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, тромбоэмболическая болезнь, транзистопения, суппозитории (дополнительно) — детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: взрослые и дети старше 12 лет. Мазь: осторожно наносится через аппликатор на пораженные участки снаружи или внутри заднего прохода до 4 раз в день утром, вечером и после каждого опорожнения кишечника. Мазь наносится также на кожу в области заднего прохода. Суппозитории ректальные. Ректально по 1 суппозиторию утром, на ночь и после каждого опорожнения кишечника до 4 раз в сутки. Побочное действие: редко аллергические реакции. Релиф мазь: РУ: П N013560/01. Дата последней инструкции: 19.05.2016. Условия отпуска: без рецепта. Релиф суппозитории: РУ: П N013560/02. Дата последней инструкции: 01.06.2016. Условия отпуска: без рецепта. Торговое название: Релиф® Адванс. МНН или группировочное название: Бензокаин. Лекарственная форма: мазь для ректального и наружного применения, Суппозитории ректальные. Показания к применению: местное обезболивающее средство при геморрое, трещинах заднего прохода, после проктологических операций, при проведении диагностических манипуляций. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, бактериальная, грибковая, вирусная инфекция в зоне введения препарата, новообразования анарктальной зоны, туберкулез, синдром Итико-Кушинга, тяжелые формы сахарного диабета, гипертония, беременность и период лактации. Способ применения и дозы: препарат следует применять после проведения гигиенических процедур. Вводить в прямую кишку по одному суппозиторию до 4 раз в день. Побочное действие: возможны местные аллергические реакции (гиперемия, зуд). РУ: П N014500/01. Дата последней инструкции: 17.08.2016. Условия отпуска: без рецепта. Торговое название: Релиф® Про. МНН или группировочное название: Флуокортолон + Лидокаин. Лекарственные формы: крем ректальный, Суппозитории ректальные. Показания: геморрой, проктит, экзема в области ануса (крем ректальный). Противопоказания: туберкулезный и сифилисические процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания (например, ветряная оспа, реакция на вакцинацию, опоясывающий лишай) в области нанесения препарата; лечение детей и подростков не рекомендовано в связи с отсутствием данных по клиническим испытаниям. I триместр беременности; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы: продолжительность лечения не должна превышать 2 недели. Крем ректальный следует наносить дважды в день — утром и вечером. В первые дни лечения крем можно наносить 3 раза в день. По мере облегчения симптомов часто бывает достаточно одной аппликации в день. Суппозитории ректальные вводят по одному глубоко в задний проход 2 раза в день — утром и вечером, однако при тяжелой форме заболевания первые три дня вводят по одному суппозиторию 3 раза в день. При стабильном улучшении во многих случаях бывает достаточно вводить по одному суппозиторию в сутки или через день. Побочное действие: при продолжительном лечении как кремом, так и суппозиториями Релиф Про (более четырех недель) существует риск развития местных изменений кожи, таких как атрофия, стрии или телеангиэктазии. Крем ректальный: жжение — 1–10 %, редко раздражение и аллергические реакции. Суппозитории ректальные: жжение — 1–10 %, редко раздражение и аллергические реакции — 0–1 %. Релиф Про крем: РУ: П N014500/02. Дата последней инструкции: 27.06.2016. Условия отпуска: по рецепту. Релиф Про суппозитории: РУ: П N014500/03. Дата последней инструкции: 27.06.2016. Условия отпуска: по рецепту.



АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2,

L_RU_MKT_C02.02.2017.1642

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Облегчение симптомов геморроя. 2. Клинические рекомендации. Колопроктология / Под ред. Ю. А. Шельника. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 528 с.; ил. 3. Благодаря особенностям лекарственной формы (мазь для ректального и наружного применения и суппозитории ректальные с маслом какао, обладающим смягчающим действием) при применении в составе комплексной терапии Мудров А.А. Использование препаратов фармакологического ряда «Релиф» в лечении больных проктологического профиля // Хирургия. — 2010. — №2. — с.50–54. 4. В составе комплексной терапии.

Реклама

Экспертный совет «Академия нутрициологии и микрoэкологии пищеварительного тракта»

В Москве 12 октября 2016 г. состоялось очередное заседание экспертного совета «Академии нутрициологии и микрoэкологии пищеварительного тракта», инициированное бизнес-подразделением «Безрецептурные препараты» ООО «Пфайзер Инновации». Его участниками стали ведущие российские и зарубежные специалисты в области гастроэнтерологии, педиатрии, нутрициологии, аллергологии.

Цели совета – развитие научного представления о нутриентах, витаминах и пробиотиках, формирование научного фундамента для более глубокого понимания специалистами и широкой общественностью роли нутриентов, витаминов и пробиотиков в профилактике и лечении заболеваний, в поддержании здоровья человека, определение перспективного развития этих групп препаратов, выработка требований и рекомендаций по их применению, систематизация рекомендаций по методам обучения специалистов и коммуникации с различными слоями населения.

Работа экспертного совета осуществлялась по двум направлениям:

- 1) пробиотики и микрoэкология кишечника;
- 2) первые 1000 дней жизни: витамины и минеральные вещества.

Во время первой сессии «Пробиотики и микрoэкология кишечника» участники совета отметили постоянно возрастающий интерес врачей и населения разных стран к пробиотическим препаратам и продуктам питания, содержащим пробиотические штаммы. Связано это с целым комплексом причин, важнейшими из которых являются озабоченность потребителей качеством продуктов питания, их влиянием на здоровье, а также увеличением продолжительности активной жизни и возрастающим в связи с этим интересом к поддержанию здоровья. Эта общемировая тенденция касается и России, где от 17 до 36% населения постоянно придерживаются принципов здорового образа жизни. В настоящее время только 9% населения являются потребителями пробиотиков: лекарственных средств и биологически активных добавок.

С развитием науки возрастает понимание роли кишечной микрофлоры и ее воздействия на формирование и поддержание здоровья в целом. В настоящее время ученые получают все новые данные о кишечной микробиоте и ее функциях: защитной (от бактерий, вирусов, патогенов), пищеварительной, иммунобиологической, метаболической, регулирующей сорбцию и выработку витаминов и микроэлементов. Нарушение баланса кишечной микробиоты может быть причиной развития различных заболеваний ЖКТ, аллергии, метаболических нарушений. Кроме того, появляется информация о влиянии микробиоты на сперматозоиды и яйцеклетки, а значит, на фертильность и способность к оплодотворению.

В ходе совещания эксперты совета обсудили важность начального этапа формирования кишечной микробиоты во время беременности и родов, т. к. микробиота матери влияет на формирование микробиоты ребенка; также на

ее состояние влияет характер вскармливания ребенка (естественное или искусственное). Известно, что в 1 мл материнского молока содержится до 10^3 бактерий, которые попадают в ЖКТ ребенка и формируют защитный слой, предохраняя от многих заболеваний: ОРВИ, аллергии, проблем с пищеварением и др. По ряду причин становление кишечной микрофлоры новорожденного может быть нарушено (анамнез матери, характер родовспоможения, сроки родов и др.), и поэтому, как отметили эксперты, может возникнуть необходимость назначения пробиотиков. В связи с этим сегодня весьма востребованными являются эффективные и безопасные пробиотические препараты для новорожденных с первых дней жизни, выпускаемые в удобной форме.

Для изучения влияния состояния микробиоты на возникновение отдаленных заболеваний было проведено исследование новорожденных с диареей. В результате исследования было установлено, что впоследствии у детей, перенесших диарею в периоде новорожденности, часто развивалась аллергия. С целью предотвращения развития таких состояний несколько штаммов пробиотиков изучались в течение 17 лет. В частности, в ходе крупного когортного исследования в Норвегии 74 тыс. женщин во II и III триместрах беременности принимали пробиотики, что позволило снизить частоту возникновения аллергии. Экзема у детей этих матерей встречалась на 50% реже.

Важными факторами, влияющими на состояние микробиоты, являются характер питания человека и пищевые привычки. Сегодня доказано, что употребление стерилизованной пищи ухудшает состояние микробиоты. Это продемонстрировало проведенное в США исследование, показавшее, что наименьшее количество микроорганизмов присутствует в микробиоте тех людей, которые придерживаются традиционной американской диеты с большим количеством переработанных продуктов и фастфуда.

Значительный вред состоянию микробиоты наносит прием антибиотиков. Доказано, что назначение антибиотиков в первые 2 года жизни ребенка увеличивает вероятность развития ожирения в будущем. Так, в США, где в некоторых штатах до 30% населения страдают ожирением, весьма распространена практика широкого назначения антибактериальных препаратов новорожденным и детям до 2 лет.

Опыт показывает, что в педиатрической практике применение антибиотиков без одновременного назначения пробиотиков приводит к высокому риску развития некротизирующих энтероколитов и других патологий, которые связаны с контаминацией кишечника патогенными микроорганизмами. Поэтому пробиотические штаммы, в част-

ности *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4, следует рассматривать как оказывающие положительное влияние на становление кишечной микрофлоры ребенка, которая, в свою очередь, воздействует на формирование его здоровья.

Необходимость поддержания нормального состава микробиоты актуальна не только у детей.

Ряд исследований подтвердил положительное влияние применения определенных бактериальных штаммов и их комбинаций на улучшение состояния пациентов при различных патологических состояниях. В частности, изучалось влияние комбинации штаммов *B. lactis* Bi-07, *B. lactis* Bl-04, *L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* NCFM при приеме антибиотиков в сравнении с плацебо. У 25% пациентов группы, принимавшей плацебо, развилась антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Несколько меньшее количество случаев ААД было отмечено в группе, получавшей низкую дозу пробиотика, а у пациентов, принимавших высокую дозу, частота и продолжительность ААД сократились на 50%.

Кроме того, отдельные штаммы данной комбинации показали положительное влияние на здоровье человека. Так, было доказано, что *L. acidophilus* NCFM способствует уменьшению боли в кишечнике. Применение *B. lactis* Bi-04 способствует снижению частоты ОРВИ – частота инфекций в группе, применявшей данный штамм, уменьшилась на 27% по сравнению с таковой в группе плацебо. Штамм *B. lactis* Bi-07 показал в исследованиях положительное влияние на пищеварение. Выяснилось, что частота запоров в группе, применявшей *B. lactis* Bi-07, по окончании курса лечения составила <10%, в то время как в группе плацебо – >50%. Одновременно частота актов дефекации в группе плацебо увеличилась с 3 до 4 в неделю, а в группе *B. lactis* Bi-07 – с 1,5 до 6 в неделю. Также в ходе исследований была доказана роль бактерии *L. paracasei* Lpc-37 в снижении продолжительности диареи. При этом назначать конкретный пробиотик необходимо, учитывая характер заболевания, штаммовый состав, штаммоспецифичность препарата и доказанную в ходе клинических исследований безопасность. Эксперты отметили, что врачу-клиницисту важно знать, какие препараты и виды штаммов представлены на рынке, какую они имеют доказательную базу по эффективности и безопасности применения, и, соответственно, понимать критерии выбора пробиотика и иметь возможность его обоснованного назначения конкретному пациенту.

Участники совета констатировали, что значительное внимание сегодня необходимо уделять безопасности пробиотических препаратов, производству их в соответствии с надлежащими практиками. Этому способствуют ответственный выбор и аудит поставщиков, использование штаммов, производящихся на GMP-сертифицированных предприятиях, постоянный аудит готовой продукции. Таким подходом к производству пробиотических препаратов (как БАД, так и лекарственных средств) руководствуется компания Pfizer, выпускающая линейку востребованных на российском рынке пробиотиков Бифиформ для детей и взрослых. Штаммы пробиотиков Бифиформ сертифицированы, что подтверждает высокое качество их производства.

Обсуждая роль пробиотиков для здоровья человека, участники экспертного совета резюмировали, что:

- микробиота играет ключевую роль в становлении ЖКТ и здоровья организма в целом, нарушения баланса микробиоты способствуют развитию хронических заболеваний ЖКТ;

- пробиотические штаммы *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4 оказывают положительное влияние на становление кишечной микрофлоры ребенка и формирование здоровья в целом;
- новая перспективная комбинация штаммов, включающая *B. lactis* Bi-07, *B. lactis* Bl-04, *L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* NCFM, продемонстрировала ряд положительных эффектов, таких как снижение интенсивности абдоминальной боли, риска развития заболеваний, уменьшение негативного воздействия антибиотиков, и может быть рекомендована пациентам разных возрастных групп, в т. ч. для длительного применения;
- в клинической практике важно правильно выбирать пробиотики, обладающие доказанной эффективностью и безопасностью, с учетом их штаммоспецифичности и возрастных особенностей пациента.

Вторая сессия работы экспертного совета была посвящена роли витаминов и минеральных веществ в период первых 1000 дней жизни ребенка – с момента зачатия до 2-го дня рождения, питанию детей раннего возраста и беременных женщин.

Первые 1000 дней жизни являются определяющим периодом в жизни каждого человека, когда закладываются основы здоровья, фактически организм выстраивает программу на всю жизнь. Зачатие, эмбриогенез, органогенез и гистогенез – все эти процессы происходят до рождения и являются очень важными этапами в развитии человека. Перенесенные в раннем возрасте заболевания накладывают отпечаток не только на физический, но и на социальный статус человека. Доказано, что адаптивный ответ на питание на ранних этапах развития в значительной степени обуславливает развитие в будущем таких патологий, как гипертония, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, метаболические нарушения. Для обеспечения организма ребенка еще до рождения витаминами и нутриентами необходимо сбалансированное питание во время беременности; в дальнейшем, в период лактации также нужно внимательно следить за их поступлением в организм матери. С этой целью врачи должны рекомендовать беременным и кормящим женщинам прием мультивитаминных комплексов (МВК) и употребление в пищу продуктов, обогащенных важнейшими веществами.

Конкретная практика обогащения продуктов теми или иными витаминами или другими микронутриентами должна варьироваться с учетом локального регионального опыта. Основными проблемами в этом плане являются недостаточность систематических данных наблюдения за группами риска, отсутствие достоверной информации о дефиците различных веществ, значительные расхождения в оценках (по разным данным, в США дефицит витамина А составляет 10–32%, D – 50–70%) или отсутствие таких данных.

Участники экспертного совета считают неудовлетворительной ситуацию с обеспеченностью витаминами и минеральными веществами разных групп населения. Вследствие ряда причин значительная часть населения России испытывает полигиповитаминозные состояния. В ходе целенаправленных исследований выяснилось, что у значительной части населения России отмечается витаминно-минеральная недостаточность. Среди наиболее распространенных проблем, касающихся всех групп населения, –

дефицит витамина D. Обеспеченность им составляет не более 50% популяции. Согласно экспертному заключению Европейской комиссии по безопасности пищи (EFSA) от 2015 г., дети первого года жизни должны получать витамин D в дозе 10 мкг/сут (400 МЕ), дети старше 1 года и взрослые – 15 мкг/сут (600 МЕ).

Особенно уязвимыми группами являются беременные женщины и дети в первые 1000 дней жизни. Витаминно-минеральная недостаточность у детей составляет 14–50%, у женщин во время беременности – 40–77%, при этом в зависимости от социально-экономических условий различных регионов данные могут меняться. В ходе ряда исследований выяснилось, что в России только 24% будущих матерей получают MBK, хотя в этот период жизни потребность в витаминах и микроэлементах возрастает примерно на 185–187%.

Наиболее распространен у беременных дефицит витаминов группы B, отвечающих за формирование плаценты, внутриутробное развитие ребенка, предотвращение патологических состояний во время беременности, выкидышей и преждевременных родов. Недостаток витамина C приводит к снижению синтеза коллагена и кортикостероидов, развитию нарушений сердечно-сосудистой системы, ухудшению превращений фолиевой кислоты в ее активную форму. D-дефицитные состояния способствуют возникновению осложнений во время беременности, рахита у ребенка, развитию у женщин остеопороза в постменопаузе. У 9 из 10 женщин фиксируется дефицит железа, что приводит к анемиям от легкой до тяжелой степени. Недостаток цинка, меди, марганца и магния повышает риск тератогенных эффектов, угрозы прерывания беременности, становится причиной преждевременных родов и рождения недоношенных детей.

Большое внимание в работе совета было уделено питанию новорожденных детей, в т. ч. недоношенных. У этой группы особенно высока потребность в жирорастворимых витаминах. Принципиально важным является поступление в организм недоношенного ребенка витамина A (транс-ретинола), т. к. его дефицит может стать причиной развития заболеваний органов дыхания.

Несмотря на возросшее понимание роли витамина D, его индивидуализированное применение остается актуальной проблемой в педиатрии в целом и у недоношенных детей, склонных к развитию остеопении, в частности. D-дефицитные состояния отмечаются у 90% пациентов, родившихся с массой тела <1500 г. У трети новорожденных этой группы к 28 суткам жизни сохранялся недостаток витамина D. Способами преодоления D-дефицита могут стать индивидуальный подбор витамин-D₃-заместительной терапии, энтеральное питание ребенка, использование обогащенного грудного молока или специализированных смесей для недоношенных детей.

Как у доношенных, так и у недоношенных детей актуален вопрос назначения витамина K. Его недостаток может привести к геморрагическому синдрому, повышающему риск летальности. Зарубежными специалистами разработаны рекомендации по профилактике K-дефицита – пероральное или внутримышечное введение 0,5 мг витамина K всем новорожденным.

Проблема витаминдефицитных состояний в России характерна для всех групп населения, в т. ч. для детей старшего возраста. В Санкт-Петербурге были проведены исследования, в ходе которых выяснилось, что до 38% мате-

рей предлагают детям в возрасте 18 мес. рафинированные продукты, насыщенные жиры, сладкие газированные напитки, майонез и кетчуп. У половины обследованных отмечались недостаток в рационе молока и молочных продуктов, овощей и фруктов, недостаточное употребление мяса.

Неправильное питание в первые 1000 дней и неправильное формирование пищевых привычек имеют отдаленные последствия. Данная проблема характерна для российских школьников и подростков в целом. У петербургских детей в возрасте 4–17 лет был выявлен недостаток селена, кальция, меди, цинка, йода при одновременном избытке алюминия и свинца. В результате проведенного в 2006 г. исследования выяснилось, что выраженный дефицит витамина C отмечается у 20% детей, недостаток – у 36%. Дефицитные состояния зафиксированы по витаминам B₁ (тиамин) и B₂ (рибофлавин). У 30% детей отмечается сочетание гиповитаминозов C, B₁ и B₂. Тревожная ситуация складывается и с β-каротином – обеспеченность им составляет от 0,5 до 12,3 мкг/дл при норме 20–40 мкг/дл.

Участники экспертного совета резюмировали, что восполнить дефицит витаминов и микронутриентов необходимо посредством дополнительного приема витаминов и BМК. Одним из лидеров российского рынка является бренд Мульти-табс, представленный в виде специализированных BМК для детей и взрослых.

В ходе работы совета были сделаны следующие основные выводы, касающиеся витаминов и минеральных веществ:

- первые 1000 дней жизни являются фундаментом здоровья человека, временем, когда формируются системы и органы, поэтому в этот период особенно важны сбалансированное питание и поступление в организм всех необходимых веществ;
- характер питания женщины во время беременности и лактации играет определяющую роль для здоровья ребенка, в этот период особенно необходимо сбалансированно питаться и принимать специализированные BМК с доказанной эффективностью и безопасностью;
- в связи с широкой распространенностью гиповитаминозов у детей для поддержки их здоровья возможен дополнительный прием BМК;
- необходимо повысить вовлеченность врачей – акушеров-гинекологов, педиатров и других специалистов – в информирование населения о важности пробиотиков, витаминов и нутриентов как веществ, от которых зависят здоровье и качество жизни.

Участники экспертного совета:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор;
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН;
Питер Аггетт, почетный профессор в области здоровья и питания детей (Великобритания);
Артур Оувеханд, менеджер по исследованиям, направление «Активное питание», DuPont Nutrition & Health (Финляндия);
Сеппо Сальминен, профессор медицинских наук (Финляндия);
Беляева Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор;
Булатова Елена Марковна, д.м.н., профессор;
Захаренко Сергей Михайлович, к.м.н., доцент;
Ким Антонина Аркадьевна, к.м.н., доцент (Казахстан);
Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор;
Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор;
Мескина Елена Руслановна, д.м.н.;
Овсянникова Тамара Викторовна, д.м.н., профессор;
Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор.

Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение

Д.м.н. Н.А. Хитров

ФБГУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Периартриты – поражения параартикулярных тканей (ППАТ) суставов. Параартикулярные ткани представляют совокупность околосуставных структур и отдаленных от суставов тканей. Обращения по поводу ППАТ могут составлять до 59% первичных визитов к ревматологу. Диагностика ППАТ основывается на наличии локальных изменений: болезненности, уплотнения, отека, гипертермии, гиперемии. ППАТ характеризуются локальной слабой или сильной болью, порой с иррадиацией по ходу вовлеченных сухожильно-связочных, мышечных и нервных структур. Пассивные движения в суставе больного, выполняемые врачом, менее болезненны, чем активные – движения, которые совершает сам пациент. В лечении ППАТ главенствующее место занимает исключение провоцирующих факторов, прежде всего механических перегрузок. Хороших клинических результатов можно добиться локальным введением глюкокортикоидов (ГК) с учетом анатомо-морфологических особенностей ППАТ, показаний, противопоказаний, правильно выбранной дозы, числа и кратности инъекций. Противовоспалительная терапия ППАТ включает, прежде всего, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в виде локального (накожного) и системного (орального и перорального) использования. Также применяются анальгетики, слабые опиоиды, миорелаксанты, седативные препараты, препараты групп антидепрессантов и антиконвульсантов. В данной публикации подробно рассмотрены ППАТ верхних конечностей и спины.

Ключевые слова: периартрит, энтезит, теносиновит, лигаментит, фасциит, бурсит, Амелотекс.

Для цитирования: Хитров Н.А. Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение //РМЖ. 2017. № 3. С. 177–184.

ABSTRACT

Paraarticular tissues: variants of lesions and their treatment

Khitrov N.A.

Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow

Periarthritis are the lesions of paraarticular tissues (LPAT) of the joints. Paraarticular tissues are represented by a set of periarticular structures and tissues remoted from the joints. Appeals regarding LPAT may account for up to 59% of primary visits to a rheumatologist. Diagnosis of LPAT is based on the presence of local changes: soreness, compaction, edema, hyperthermia, hyperemia. LPAT are characterized by a local weak or severe pain, sometimes with irradiation along the involved tendon-ligament, muscle and nerve structures. Passive movements in the patient's joint performed by a doctor are less painful than active movements, which are performed by the patient himself. In the treatment of LPAT, the main role is played by the exclusion of provoking factors, first of all mechanical overloads. Good clinical results can be achieved by local administration of glucocorticoids (GC), taking into account the anatomic-morphological features of LPAT, indications, contraindications, the right dose, number and multiplicity of injections. Anti-inflammatory therapy of LPAT includes first of all non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of local (cutaneous) and systemic (oral) use. Analgesics, weak opioids, muscle relaxants, sedatives, drugs from the groups of antidepressants and anticonvulsants are also used. The article considers the diseases of pararticular tissues of the upper limbs and back.

Key words: periarthritis, enthesitis, tenosynovitis, ligamentitis, fasciitis, bursitis, Amelotex.

For citation: Khitrov N.A. Paraarticular tissues: variants of lesions and their treatment //RMJ. 2017. № 3. P. 177–184.

Ревматизм – это любая боль в миле от сустава!
Philip Hench, лауреат Нобелевской премии 1950 г.

Большую долю заболеваний локомоторного аппарата составляют периартриты – поражения параартикулярных тканей (ППАТ) суставов. ППАТ занимают одно из первых мест среди заболеваний опорно-двигательного аппарата у взрослого населения. Обращения по поводу ППАТ могут составлять до 59% первичных визитов к ревматологу [1].

Параартикулярные ткани представляют совокупность околосуставных структур и отдаленных от суставов тканей. Околосуставные ткани включают: сухожилия мышц и их влагалища, сумки, связки, фасции, апоневрозы. Отдаленные от суставов структуры составляют мышцы, нервно-сосудистые образования, подкожно-жировая клетчатка.

Распознаванию поражения околосуставных тканей успешно способствуют особенности топической диагностики данных структур:

- 1) поверхностное, часто подкожное, расположение;
- 2) близость анатомических костных ориентиров;
- 3) визуализация поражения: припухлость, гиперемия и т. д.;
- 4) легко выполняемая пальпация;
- 5) возможность построения рисунка боли, включающего триггерные точки, зоны распространения боли и т. п.;
- 6) оценка объемов нарушения движений (контрактуры механические, болевые, спастические и т. п.);
- 7) оценка боли в покое и при движении;
- 8) оценка активных и пассивных движений;

9) использование провокационных проб (Тинеля, Фалена и др.).

Диагностика ППАТ основывается на наличии локальных изменений: болезненности, уплотнения, отека, гипертермии, гиперемии. При опросе часто выявляется связь возникновения боли с травмой или повторяющимся нагрузочным движением. Обычно боль провоцируется движениями в данном суставе и стихает в покое. Пассивные движения в суставе больного, выполняемые врачом, менее болезненны, чем активные – движения, которые совершает сам пациент [2].

В последние годы среди различных вариантов ППАТ все большее место занимают энтезопатии – патология энтезисов. Термином «энтезис» обозначают место прикрепления сухожилий, связок, апоневрозов или суставных капсул к кости. Термин «энтезопатия» используется в медицинской литературе с 1960-х годов, первоначально его применяли для характеристики первично дегенеративных изолированных изменений, возникающих в энтезисе вследствие перегрузки. Именно область энтезиса становится «слабым звеном» в аппарате околосуставных тканей, где при чрезмерной нагрузке возникают микро- и макроскопические повреждения, приводящие в последующем к локальному воспалению [3, 4]. Клиника энтезопатии характеризуется спонтанной болью, болью при определенных движениях, болезненностью при пальпации, возможной припухлостью в области поражения.

ППАТ характеризуются локальной слабой или сильной болью, порой с иррадиацией по ходу вовлеченных сухожильно-связочных, мышечных и нервных структур. Нейропатическая боль более разнообразна, она эмоционально окрашена (жгучая, колющая, холодящая, беганье мурашек и т. п.) и отличается распространением по ходу иннервируемых областей вовлеченных нервных путей. Дифференциальная диагностика и клинические признаки при различных поражениях опорно-двигательного аппарата представлены в таблице 1.

В отличие от поражения самих суставов для ППАТ характерно:

- 1) несоответствие между активными и пассивными движениями (обычно ограничены активные движения при нормальном объеме пассивных);
- 2) усиление боли при строго определенных движениях;
- 3) отсутствие припухлости сустава или локальная припухлость в проекции пораженного сухожилия;
- 4) несмотря на стойкий болевой синдром и нарушение функции, лабораторные и рентгенологические изменения не-

достаточно показательны [2], хотя могут выявляться кальцификация, костное ремоделирование, эрозии костей в местах прикрепления сухожилий и связок. При УЗИ и МРТ хорошо дифференцируются повреждения мягких околосуставных структур, наличие в них включений и жидкости.

Причины ППАТ можно разделить на первичные и вторичные. К первичным причинам ППАТ относятся острая травма, хроническая травматизация, хроническая механическая перегрузка, часто повторяющиеся стереотипные движения в суставе. Вторично ППАТ возникают на фоне различных заболеваний: патологии опорно-двигательного аппарата (ортопедические аномалии развития, артрозы, артриты, спондилоартриты, синдром дисплазии соединительной ткани, гипермобильности суставов), эндокринно-обменных нарушений (сахарный диабет, нарушения жирового, кальциевого обмена, гипотиреоз, гиповитаминозы), нейротрофических нарушений, сосудистых расстройств, гипериммунных реакций, беременности и т. п. [5].

В данной публикации остановимся подробно на поражении параартикулярных тканей верхних конечностей и спины.

Плечо

ППАТ описано S. Duplay в 1872 г. «Меткое во времена Duplay наименование «периартрит» в дальнейшем стало тормозом в изучении болевого синдрома в области плечевого сустава. Врач, вынося диагноз «плечелопаточный периартрит», освобождает себя от поисков клинических симптомов, позволяющих углубить и детализировать те или иные проявления заболевания в этой области. Под этим названием начали скрывать незнание причин боли, и диагноз «периартрит плечевого сустава» стал, по образному выражению J.N. Pender (1959), «waste-basket» – корзиной для ненужных бумаг для многих врачей» – писал Р.А. Зулкарнеев в 1979 г. [6].

Разнообразие форм ППАТ плеча связано с особенностями развитого параартикулярного аппарата плечевого сустава, осуществляющего самые различные движения: сгибание, разгибание, отведение, приведение, вращение и круговое движение. Из-за сложного параартикулярного аппарата и частоты ППАТ плечевой сустав называется «периартритическим органом» [7].

Большую часть ППАТ составляют тенномиозиты мышц, образующих так называемую манжету ротаторов плеча. Ротационная манжета формируется из 4-х мышц: надостной, подостной, малой круглой и подлопаточной. Чаще всего поражаются энтезисы – дистальные отделы надостной и под-

Таблица 1. Характеристика поражений опорно-двигательного аппарата

Признак	Остеоартроз	Артрит	ППАТ	Нейропатии
Характер боли	Механическая (усиливается при движениях)	Воспалительная (постоянная, при движении может ослабнуть)	При определенных движениях	Не связана или мало связана с движениями в суставе
Локализация боли	Разлитая по всей проекции сустава	Разлитая по всей проекции сустава	Локальные точки максимальной боли	По ходу нерва или в местах иннервации
Активные и пассивные движения	Уменьшение объема движений (как активных, так и пассивных)	Уменьшение объема движений (как активных, так и пассивных)	Уменьшение объема активных движений при сохранении объема пассивных	Движения обычно сохранены
Деформация	Преимущественно пролиферативная (утолщение тканей сустава)	Преимущественно экссудативная (выпот в полости сустава)	Асимметрия, связь отеком с конкретной структурой	Вегетативные, сенсорные, двигательные, сосудистые, трофические расстройства

лопаточной мышц в местах их прикрепления соответственно к большому и малому бугоркам плечевой кости.

Энтезопатии – повреждения с реактивным воспалительным компонентом энтезисов надостной и подлопаточной мышц, часто встречающиеся формы ППАТ. Они имеют четкую клиническую картину, включающую в себя затруднение движений, за которые отвечает данная мышца, и болезненность, усиливающуюся при пальпации энтезиса. При энтезопатии надостной мышцы больному трудно отводить и поднимать руку вверх во фронтальной плоскости. При пальпации плеча отмечается боль в верхнелатеральной части большого бугорка плечевой кости. При энтезопатии подлопаточной мышцы пациенту трудно завести руку за спину, при этом отмечаются боль и локальная болезненность при пальпации в области малого бугорка плечевой кости [8].

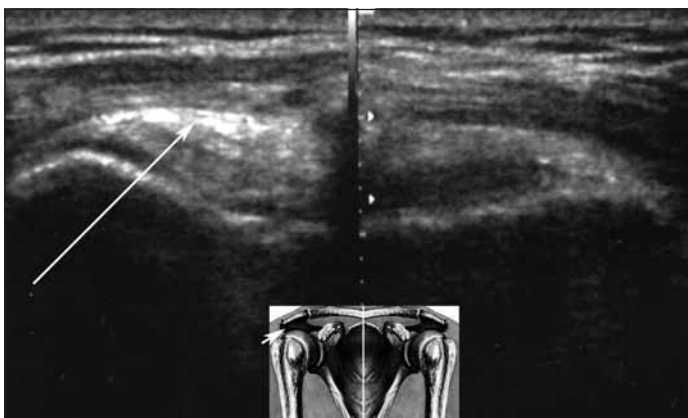


Рис. 1. Ультразвуковая картина теномиозита правой надостной мышцы. Наблюдение автора. Длинной стрелкой указана неравномерно гипэрэхогенная утолщенная правая надостная мышца в сравнении с нормальной левой (контралатеральной) надостной мышцей. Анатомическое местонахождение правой надостной мышцы обозначено короткой стрелкой на схематическом изображении плеча



Рис. 2. Ультразвуковая картина бурсита плеча. Наблюдение автора. Указано скопление анэхогенной гомогенной жидкости в сумке с ровными четкими контурами (длинная стрелка) в области большого бугорка головки плечевой кости (короткая стрелка).

Кальцифицирующий тендинит – циклично протекающее заболевание сухожилий мышц, в основе которого лежит формирование депозитов кальция. Выделяют несколько фаз заболевания, каждая из которых может продолжаться несколько месяцев: начальная (прекальцификация), кальцификация и восстановление. Характерными проявлениями болезни являются боль и ограничение движений, достигающие максимума в фазе кальцификации [3, 9]. Конгломераты кальция хорошо видны как при рентгенологическом исследовании, так и при УЗИ и МРТ (рис. 1).

Реже клинику ППАТ определяют бурситы, хорошо визуализируемые при УЗИ и МРТ (рис. 2) [10].

Бурсит плеча. При бурсите больные жалуются на боли при abduction и сгибании в плече, просыпаются от боли, когда лежат на больной стороне. Движения при одевании, причесывании, умывании затруднительны и болезненны. При осмотре часто видна припухлость переднего отдела плечевого сустава. Боль может иррадиировать вниз по руке. Иногда больные вспоминают о перенапряжении, предшествующем появлению симптоматики, но чаще никакой явной причины выявить не удастся. Объем движений в плечевом суставе может быть резко ограничен из-за боли. Пальпация переднебоковой поверхности сустава выявляет либо незначительную болезненность, либо резкую боль.

Импинджмент-синдром (impingement shoulder syndrome) – проба Dowborn, или симптом столкновения, в отечественной литературе более известный как тест «болезненной дуги». Импинджмент-синдром – дословно: синдром столкновения или соударения. Механизм патологических изменений и появления боли связан с ущемлением мягкотканых структур (капсулы сустава, связок, сухожилий, параартикулярных мягких тканей) между костными структурами. Импинджмент-синдром возникает как при патологическом сужении костно-связочного пространства (при артрозе, вывихах или переломах костей со смещением и наличием костных отломков), так и при увеличении объема самих мягкотканых структур (при дегенеративных изменениях, гематомах, частичных разрывах, воспалительных изменениях сухожилий связок, мышц и т. д.).

Импинджмент-синдром наглядно демонстрируется пробой Дауборна – тестом «болезненной дуги». Если при подъеме с отведением руки во фронтальной плоскости боль возникает на уровне 60–120°, то скорее всего больной страдает бурситом. Возникновение боли при отведении руки на 160–180° предполагает патологию (чаще всего остеоартроз) акромиально-ключичного сустава, когда сустав сдавливается поднятой вверх плечевой костью. Если боль возникает на протяжении всего отведения руки, от 0 до 180° (особенно если врач оказывает сопротивление отведению), то можно предположить патологию надостной мышцы [11–13].

Сложен в диагностическом плане, лечении и прогнозе **капсулит**. Он характеризуется изолированным поражением наружной, фиброзной части суставной капсулы, сопровождается избыточным ее утолщением, натяжением, стягиванием (ретракцией), слипанием стенок (адгезией) и уменьшением объема полости сустава. Синовиальная оболочка при этом не изменена, воспалительный компонент не выражен. Уменьшение внутрисуставного пространства, потеря растяжимости капсулы и за счет этого сглаживание ее физиологических заворотов устанавливаются при МРТ, контрастной артрографии и артроскопии плечевого сустава. Заболевание, как правило, одностороннее, возникает чаще у

женщин среднего возраста после перенесенных травм, переломов, альгодистрофий, инфарктов миокарда. Боль сопровождается ограничением как активных, так и пассивных движений в суставе во всех направлениях. Данное состояние укладывается в понятие «замороженное плечо» [14, 15]. Выделяют 3 фазы течения капсулита: воспалительно-болевою, фиброзно-гипокинетическую (стадия «окоенения») и фазу разрешения (стадия «оттаивания») [16].

Прогноз заболевания достаточно серьезный, с развитием контрактуры, обездвиженности сустава. Лечение капсулита комплексное, включает лечебную физкультуру, физические факторы, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов как локально, так и системно. Возможны оперативные пособия.

Длительность ППАТ плеча зависит от клинических вариантов. Заболевание протекает от нескольких недель до более длительных сроков, вплоть до перехода в хроническое состояние с перманентным или рецидивирующим течением на протяжении многих лет. ППАТ могут начинаться медленно и постепенно прогрессировать в течение нескольких лет. Вместе с тем, заболевание может быстро прогрессировать с ранними нарушениями функции сустава, дистрофией сухожильно-связочного аппарата и гипотрофией мышц. Длительное течение процесса является причиной и следствием частого двустороннего поражения плечевых суставов. Одна из причин поражения второго сустава – его механическая перегрузка при компенсаторном выполнении функций за оба сустава.

Локтевая область

Среди ППАТ локтевого сустава чаще всего встречаются эпикондилиты: наружный эпикондилит – «локоть теннисиста» (Tennis elbow) и внутренний – «локоть игрока в гольф» (Golfers elbow) [17]. Основным симптом эпикондилита – боль в области надмыщелка в покое, усиливающаяся при ротационных движениях в локтевом суставе и движениях в кисти (сгибание и разгибание). Боль усиливается при пальпации, причем эпицентр боли может локализоваться, во-первых, в области надмыщелка плечевой кости – в местах энтезисов мышц предплечья, во-вторых, ниже надмыщелка – в области сухожилий прилегающей группы мышц. В-третьих, возможен эпицентр боли при пальпации в верхней трети предплечья – в местах прохождения самих мышц, что говорит о различной степени вовлечения в патологический процесс энтезисов, сухожилий и мышц у различных больных.

Наружный эпикондилит («локоть теннисиста») встречается чаще внутреннего эпикондилита. Появлению боли предшествует механическая усиленная или необычная нагрузка – работа на садовом участке, занятия спортом после большого перерыва, ремонт и т. д. Пациент точно указывает место наибольшей болезненности, соответствующее наружному надмыщелку плечевой кости – энтезису, где прикрепляются сухожилия разгибателей кисти и пальцев, или проекции сухожилий. Эпицентр боли может располагаться несколько ниже надмыщелка. Боль возникает при сопротивлении активному разгибанию в лучезапястном суставе. Боль возникает по наружной поверхности локтя при вращательных движениях (например, при работе с отверткой и т. п.) В точке максимальной болезненности могут отмечаться отек, покраснение и местное повышение температуры.

Внутренний эпикондилит («локоть игрока в гольф») встречается реже наружного эпикондилита и представляет собой энтезопатию мышц-сгибателей кисти и пальцев, прикрепляющихся в области внутреннего надмыщелка плечевой кости. В этом месте определяется пальпаторная болезненность, боль также воспроизводится при сопротивлении активному сгибанию кисти в лучезапястном суставе.

Часто пациент, страдающий эпикондилитом, сам показывает наиболее болезненные для него движения. При латеральном эпикондилите боли усиливаются при супинации предплечья и разгибании кисти, а при медиальном эпикондилите – возникают и усиливаются при пронации предплечья и сгибании кисти [18].

Бурсит локтевого отростка встречается изолированно, как правило, вследствие хронической травматизации задненижней поверхности локтя или в сочетании с артритом, при подагре и ревматоидном артрите. В области локтевого отростка локтевой кости возникает малоболезненное округлое образование размером не больше куриного яйца, мягкое при пальпации. Оно становится хорошо заметным при разогнутой в локтевом суставе руке. При изолированном бурсите движения в локтевом суставе заметно не страдают. Пальпаторно отмечается «наполненность» и флуктуация сумки. Возможны небольшая болезненность, повышение температуры кожи, гиперемия над областью сумки локтевого отростка и ниже по разгибательной поверхности предплечья [19]. Данные симптомы могут наблюдаться в начале развития бурсита, опережая на несколько дней появление подкожной припухлости.

Кисть

На тыльной поверхности кисти или в области лучезапястного сустава в проекции сухожильных влагалищ разгибателей нередко располагается **ганглий** (эквивалентом ганглия является гигрома) – безболезненный округлый узелок, величиной с горошину или больше. Он представляет собой грыжевидное кистозное образование, связанное с синовиальным влагалищем сухожилия или с капсулой сустава, в последующем возможно отделение от них. Ганглий представляет из себя кистозную полость с капсулой, чаще однокамерную, иногда многокамерную, неправильных очертаний, с боковыми ответвлениями. В полости ганглия находится синовиальная жидкость, представляющая собой серозное или слизистое, по мере концентрации желатиноподобное содержимое, которое сложно аспирировать.

Возраст пациентов с ганглием – от молодого до старческого, чаще средний. Встречается чаще у мужчин. В анамнезе нередко отмечается травма. Старинное домашнее средство от ганглия – удар по нему тяжелой книгой, что заставляет кисту вправиться во влагалищную полость. В медицине применяется пункция ганглия с удалением содержимого, но чаще, при невозможности пункции из-за густого содержимого – хирургическое иссечение ганглия. После удаления ганглий может рецидивировать, причем иногда возникают и новые узлы.

Синдром де Кервена – заболевание, представляющее собой теносиновиты длинного абдуктора (*tendo abductor pollicis longus*) и короткого разгибателя (*tendo extensor pollicis brevis*) I пальца кисти. Синовиальные влагалища данных сухожилий сдавливаются между шиловидным от-

ростком лучевой кости и связкой – ограничителем разгибателей (*retinaculum extensorum*).

Ранее болезнь описывалась как профессиональная болезнь прачек. В настоящее время заболевание встречается чаще у женщин в первые месяцы после родов по механизму отечного синдрома, провоцирующего туннельный патогенез синдрома.

Клиника характеризуется болью в области на 1,5–2 см проксимальнее основания I пальца («анатомическая такерка»). Возможна отечность в этом месте. Диагностический тест – провоцирующий симптом Финкельштейна (Finkelstein), когда возникает резкая боль при натяжении воспаленных сухожилий при приведении I пальца к ладони, фиксации его другими пальцами и пассивном или активном приведении кулака в сторону локтевой кости [3, 20].

Синдром карпального (запястного) канала (СКК) относится к частым туннельным синдромам и характеризуется сдавлением срединного нерва в карпальном канале. Уже при небольшом уменьшении объема канала в результате воспалительно-дистрофических процессов в сухожилиях возникает ишемия срединного нерва с симптоматикой СКК. Это одна из часто встречающихся патологий у женщин в возрасте 40–60 лет. СКК как туннельный синдром проявляется онемением, парестезией кисти чаще в состоянии покоя и ночью. Пациенты жалуются на боль от слабой до нестерпимой в I–III пальцах и по лучевой поверхности IV пальца (по ходу иннервации срединного нерва). В поздних стадиях может формироваться атрофия мышц тенара (двигательные волокна срединного нерва иннервируют мышцы возвышения большого пальца).

Существуют несколько провокационных тестов, позволяющих подтвердить диагноз СКК. Симптом Тинеля – поколачивание (сдавление) области карпального канала с ладонной стороны (между основаниями тенара и гипотенара). У больных при этом возникают ощущения, подобные приступу. Симптом Фалена – переразгибание в лучезапястном суставе – также воспроизводит картину приступа. Манжеточный тест состоит в том, что с помощью аппарата для измерения артериального давления прекращается кровообращение в руке. Ишемизированный нерв при этом воспроизводит характерный для СКК рисунок боли [20].

СКК, как правило, первично-хроническое заболевание, хотя в течение 6–12 мес. нередко возникает спонтанное разрешение симптомов. В лечении используются НПВП, локальная инъекционная стероидная терапия, лечение физическими факторами. При их неэффективности применяется хирургическое лечение, которое обычно состоит в рассечении связки карпального канала, что приводит к ремиссии, но нередко дает рецидивы.

Ладонный (пальмарный) фасциит (ПаФ) – относительно редкое заболевание, характеризующееся болезненным уплотнением ладонного апоневроза с формированием сгибательных контрактур пальцев. В отличие от контрактуры Дюпюитрена ПаФ характеризуется болевым синдромом, кроме того, сгибательной контрактурой всех пальцев кисти. При осмотре выявляется умеренное относительно равномерное уплотнение и болезненность ладонного апоневроза. Примерно в половине случаев ПаФ является проявлением паранеопластического синдрома при опухолях женской половой сферы и желудочно-кишечного тракта. В связи с этим все впервые обратившиеся пациенты с ПаФ должны быть обследованы по онкологической программе [21].

Ладонный фасциальный фиброматоз – контрактура Дюпюитрена (КД) – заболевание, характеризующееся стойким неболевым нарушением разгибания пальцев, прежде всего мизинца и безымянного.

КД страдают преимущественно мужчины в соотношении к женщинам 5:1. Заболевание развивается чаще после 40 лет, но встречается и в юношеском возрасте, причем чем моложе больной, тем быстрее прогрессирует болезнь, а у больных до 30 лет стремительное развитие заболевания, характеризующееся быстрым прогрессом и неблагоприятным течением в послеоперационном периоде (келлоидные рубцы, рецидивы в виде стойких контрактур). Отмечен семейный характер КД, в т. ч. у близнецов. Часто КД развивается у больных эпилепсией, злоупотребляющих алкоголем и курением, а также у больных сахарным диабетом 2-го типа, причем в сочетании с подошвенным фиброматозом. КД может быть врожденной, при этом иногда двусторонней.

КД характеризуется прогрессирующим фиброзом ладонного апоневроза с формированием на ранней стадии характерных плотных подкожных узлов соответственно ходу лучей апоневроза, без ограничения функции пальцев. Впоследствии формируются распространенные безболезненные уплотнения, укорочение рубцовых тяжей апоневроза, формирование сгибательных контрактур пальцев, ограничение разгибания в пределах до 90°. В поздней стадии сгибательная контрактура пальцев и ограничение разгибания еще более усиливаются. Основным лечением КД является хирургическая реконструкция апоневроза. Нередко встречаются постоперационные рецидивы болезни.

Нодулярный теносиновит сгибателей пальцев кисти, или «защелкивающий палец» – характеризуется затруднениями движений пальца кисти и защелкиванием их в положении разгибания. Развивается обычно в пожилом возрасте, чаще у женщин. Возможно появление заболевания при хронической профессиональной или бытовой механической перегрузке и травматизации мягких тканей ладони и пальцев кисти.

Клинические проявления характеризуются заклиниванием (затруднением при сгибании и разгибании пальца) и разгибанием со щелчком. Щелчок слышен на расстоянии, ощущается при пальпации ладони в месте заклинивания пальца. Чаще отмечается защелкивание III и IV пальцев кисти. Для разгибания пальцев пациент пользуется другой рукой. Нередко пальпируется плотный, слабо болезненный узелок на ладонной поверхности основания пальца в проекции сухожилия его сгибателя.

Узелки не спаяны с окружающими тканями и смещаются при движении сухожилия. Возможно самоизлечение в течение 1–2-х лет или переход заболевания на другие пальцы.

Спина

Среди заболеваний, индуцирующих боли в области спины, патология мягких тканей составляет около 70% [22]. Немаловажное место при этом занимает миофасциальный синдром – вариант соматогенной боли, источником которой являются скелетные мышцы и прилегающие фасции [23].

Главенствующую роль при болях в спине играет рефлекторный болевой спазм паравертебральных мышц – дефанс мышц – «симптом вожжей». Нередкой причиной являются тендиниты и энтезиты спины:

- 1) место прикрепления *m. sacrospinales*;
- 2) переход длинной спинной мышцы в сухожилие;
- 3) место прикрепления *m. gluteus maximus*;
- 4) область перехода *m. tensor fasciae latae* в ягодичную фасцию;
- 5) повреждения над- и межкостных связок [24].

Нередко боли возникают в местах прикрепления мышц шеи к окципитальному гребню, ромбовидных мышц к внутреннему краю лопатки, косых мышц живота к гребню крыльев подвздошной кости. Данные патологии несложны в диагностике и легко поддаются лечению локальной инъекционной стероидной терапией [25].

Лечение

В лечении ППАТ главенствующее место занимает исключение провоцирующих факторов, прежде всего механических перегрузок. Необходимо ограничение механической нагрузки на структуры, которые вовлечены в конкретное поражение. При выраженном воспалении показан полный покой с использованием ортезов, лонгет на острый период заболевания.

Локальная инъекционная терапия, прежде всего глюкокортикоидами (ГК), занимает одно из ведущих мест в лечении ППАТ. С учетом анатомо-морфологических особенностей ППАТ, показаний, противопоказаний, правильно выбранной дозы ГК, числа и кратности введения можно добиться хороших клинических результатов лечения. Возможно локальное введение анестетиков вместе с ГК и без введения ГК.

Также используются анальгетики, слабые опиоиды, миорелаксанты, седативные препараты. При длительном персистировании боли для профилактики хронизации болевого синдрома используются антидепрессанты, антиконвульсанты. При стихании острого процесса проводится лечение физическими факторами: тепло и криотерапия, магнито-, лазеротерапия, электро- и фонофорез, грязевые аппликации, бальнеолечение. Используется как ударно-волновая терапия, так и методы психической релаксации. В случае возникновения ППАТ на фоне ревматических болезней необходимо направленное лечение основного заболевания.

Важно помнить, что режим, лечебная физкультура, массаж, мануальная терапия должны носить механически щадящий характер в безболевогой зоне. Нарушение данного принципа вызовет мышечный и сосудистый спазм, ишемию, болевые контрактуры, перевозбуждение ЦНС и, как следствие, нарушение контроля за состоянием больного.

ППАТ как частный вид скелетно-мышечных болезней, независимо от этиологии во многом обусловлены едиными патогенетическими закономерностями, определяющими их появление и переход в хроническое состояние [26]. Неясность этиологических факторов ППАТ, сложность патоморфологических, нейротрофических и иммунновоспалительных расстройств определяют трудность курации и выбор препаратов для лечения, делают неопределенными сроки терапии.

Противовоспалительная терапия является обязательной и включает, прежде всего, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) локального (накожного) и системного (орального и перорального) применения.

Простые анальгетики, часто используемые при ППАТ, наименее приемлемы, т. к. не действуют на патогенетические звенья синовита и не имеют эффекта. Кроме того,

простые и опиоидные анальгетики вызывают феномен «анальгетической личности», при которой больной, не чувствуя боли, чрезмерно расширяет свою двигательную активность, которая не улучшает, а усугубляет как вторичное воспаление, так и клинику болезни. Назначение миорелаксантов при ППАТ, патогенетически обусловленное, чревато ухудшением координации движений у пожилых больных.

При подходе к лечению ППАТ необходимо помнить следующие положения.

1. Боль при ППАТ, являющаяся ведущим симптомом и причиняющая мучительные страдания, требует скорейшего лечения. Эффективное купирование болевого синдрома – первоочередная задача фармакотерапии ППАТ, поскольку боль определяет тяжесть страданий и качество жизни пациента. Быстроту и стойкость анальгетического эффекта относят к основным критериям оценки адекватности лечения, по крайней мере с точки зрения больного [27, 28].

2. Лечение необходимо проводить в короткие сроки, чтобы активный синовит, утяжеляющий боль, был быстро купирован и не оказал патологического деструктивного воздействия на прилегающие ткани. При ППАТ острый болевой синдром обычно сопровождается выраженной воспалительной реакцией.

3. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что назначение НПВП не просто желательно, но определенно показано всем больным с ревматическими заболеваниями, испытывающим боли, связанные с острым или хроническим поражением опорно-двигательного аппарата. Их отличает хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, доступность и удобство применения.

НПВП имеют несомненные преимущества по сравнению с другими классами анальгетиков. По сравнению с опиоидами современные НПВП исключительно редко вызывают серьезные осложнения со стороны центральной нервной системы, к ним не развивается привыкание, а потому они не имеют каких-либо формальных ограничений для назначения и приобретения [27].

4. Длительное или постоянное применение НПВП нецелесообразно ввиду повышения риска развития осложнений. Поэтому данные препараты рекомендуются больному на период острой стадии. Важно, что лечебная эффективность и переносимость различных НПВП у каждого пациента индивидуальны, и при назначении их необходим персональный подход с оценкой как эффективности, так и побочных действий препарата [29, 30].

5. Соматические заболевания сопутствуют ППАТ, что часто встречается у пожилых людей. Терапия не должна иметь побочных действий, чтобы не усугубить клинику сопутствующих болезней. Хорошо известно, что основное фармакологическое действие НПВП связано с блокадой циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), фермента, активно синтезирующегося в очагах повреждения и воспаления клетками воспалительного ответа и отвечающего за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления – простагландинов. Осложнения, возникающие при приеме НПВП (прежде всего, со стороны ЖКТ), традиционно связываются с подавлением «физиологической» формы ЦОГ – ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма, в т. ч. защитного потенциала слизистой оболочки [31, 32].



АМЕЛОТЕКС® ПЕРВЫЙ* В РОССИИ ГЕЛЬ С МЕЛОКСИКАМОМ



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ



* По данным Ежемесячного розничного аудита фармацевтического рынка России, проводимого ЗАО «Группа ДСМ» (DSM Group), по состоянию на 11.08.2016 г.

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ № ЛП-002479

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Тем не менее «физиологическая» ЦОГ-1 также принимает участие в развитии воспаления, и поэтому подавление ее активности в области повреждения (но не во всем организме!) может рассматриваться как положительный момент. Именно такое свойство имеет мелоксикам, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, практически не влияющий на «физиологическую» ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка, но эффективно подавляющий ее в очагах воспаления. Важно то, что помимо основного действия (блокады ЦОГ), мелоксикам имеет ряд иных фармакологических свойств, позволяющих прогнозировать его высокую эффективность при лечении боли и воспаления: влияние на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа), блокада синтеза металлопротеиназ, антигистаминное действие, снижение активности в очагах воспаления агрессивных клеток (макрофагов и нейтрофилов) и другие противовоспалительные механизмы [33–35].

6. Для борьбы с болевым и противовоспалительным синдромом при ППАТ желателно использовать внутримышечный способ введения лекарственного препарата – быстродействующий и оказывающий минимальное побочное воздействие на ЖКТ.

Альтернативой внутримышечным инъекциям НПВП с отрицательным воздействием на ЖКТ является применение их в виде ректальных свечей, хотя при этом также сохраняется риск развития гастропатий, но в меньшей степени. При назначении НПВП нужно оценить анамнез больного, факторы риска развития желудочно-кишечных заболеваний, рекомендовать рациональную диету, назначить медикаменты, защищающие слизистую желудка.

Для противовоспалительного лечения ППАТ желателно использовать Амелотекс (международное непатентованное название – мелоксикам) – нестероидный противовоспалительный препарат, относящийся к классу оксикамов, производных энолиевой кислоты, обладающий анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Амелотекс селективно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-2, подавляет синтез простагландинов в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почек. Реже вызывает эрозивно-язвенные поражения ЖКТ по сравнению с другими НПВП.

Амелотекс выпускается в виде раствора для внутримышечного введения, в форме свечей, таблеток и геля. В 1 ампуле (1,5 мл) содержится 15 мг активного вещества мелоксикама.

В начале лечения ППАТ, в острый период, желателно проведение курса внутримышечных инъекций Амелотекса по 1,5 мл 1 р./сут в течение 10–15 дней или ректальное использование Амелотекса – по 1 свече 1 р./сут на период воспаления и болей в течение 1–2-х недель. Далее, при сохранении клиники, возможен переход на пероральный прием препарата 15 мг в день. На период лечения ППАТ Амелотексом желателно использовать гель Амелотекс – нанесение на область поражения параартикулярных тканей 3–6 р./сут в течение 10–14 дней.

Таким образом, поражение параартикулярных тканей – собирательное понятие, включающее патологию энтезисов, связок, сухожилий мышц, параартикулярных сумок и т. п. В патогенезе развития поражений параартикулярных тканей лежат как травматические и дегенеративно-дистрофические, так и воспалительные механизмы. Ком-

плексное лечение поражений параартикулярных тканей должно включать физические методы, оптимальный двигательный режим без травмирующих факторов, локальную стероидную терапию и терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, в т. ч. различными формами Амелотекса. Амелотекс является препаратом выбора при противопоказаниях к приему НПВП, а также при неэффективности других методов лечения.

Литература

- Speed C.A. Fortnightly review: Corticosteroid injections in tendon lesions // BMJ. 2001 Aug 18. Vol. 323(7309). P. 382–386.
- Годзенко А.А. Лечение периапартулярных болевых синдромов // PMJ. 2012. № 7. С. 382–384 [Godzenko A.A. Lechenie periartikuljarnyh bolevyh sindromov // RMJ. 2012. № 7. С. 382–384 (in Russian)].
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Орлова Е.С., Ермакова Ю.А. «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1 // Современная ревматология. 2015. Vol. 9(2). P. 4–15. [Karateev A.E., Karateev D.E., Orlova E.S., Ermakova Y.A. «Minor» rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 1 // Modern Rheumatology J. 2015. Vol. 9(2). P. 4–15 (in Russian)]. doi:10.14412/1996-7012-2015-2-4-15.
- Benjamin M., McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio-Enthesal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56 (11). С. 3601–3609.
- Franceschi F., Papalia R., Paciotti M., Franceschetti E., Di Martino A., Maffulli N., Denaro V. Obesity as a risk factor for tendinopathy: a systematic review. Int J Endocrinol. 2014. Vol. 2014. 670262. doi: 10.1155/2014/670262. Epub 2014 Aug 19.
- Зулкарнеев Р.А. «Болезненное плечо», плечелопаточный периапартит и синдром «плечо–кисть». Казань: изд-во Казанского ун-та. 1979. 310 с. [Zulkarneev R.A. «Bolezennoe plecho», plechelopatichnyj periartit i sindrom «plecho–kist». Kazan': izd-vo Kazanskogo un-ta. 1979. 310 p. (in Russian)].
- Беленький А.Г. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периапартит. Прощание с термином: от приблизительности – к конкретным нозологическим формам. Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 2. С. 15–20 [Belen'kij A.G. Patologija plechevogo sustava. Plechelopatichnyj periartit. Proshhanie s terminom: ot priblizitel'nosti – k konkretnym nologicheskim formam. Consilium medicum. 2004. Vol. 6. № 2. P. 15–20 (in Russian)].
- Джорти М., Джорти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов / пер. с англ. А.Г. Матвейкова. Мн.: Тивали. 1993. С. 63–74 [Dojerti M., Dojerti Dzh. Klinicheskaja diagnostika boleznej sustavov / per. s angl. A.G. Matvejikova. Mn.: Tivali. 1993. P. 63–74 (in Russian)].
- De Carli A., Pulcinelli F., Delle Rose G. et al. Calcific tendinitis of the shoulder // Joints. 2014. Vol. 2(3). P. 130–136.
- Practical musculoskeletal ultrasound. Ed. by E.G. McNally. Oxford.: Churchill livingstone, 2005. P. 43–84.
- Астапенко М.Г., Ерялис П.С. Внесуставные заболевания мягких тканей опорно-двигательного аппарата. М.: Медицина. 1975. 150 с. [Astapenko M.G., Jerjalis P.S. Vnesustavnye zabojevanija mjakkih tkanej oporno-dvigatel'nogo apparata. M.: Medicina. 1975. 150 s. (in Russian)].
- Ревматические болезни. Рук-во для врачей / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина. 1997. P. 411–428 [Rvmaticheskie bolezni. Ruk-vo dla vrachej / pod red. V.A. Nasonovoj, N.V. Bunchuka. M.: Medicina. 1997. P. 411–428 (in Russian)].
- Neer C.S. Impingement lesions // Clin. Orth. 1983. Vol. 173. P. 70–77.
- Беленький А.Г. Капсулит («Замороженное плечо») // PMJ. 2006. № 21. С. 511–516 [Belen'kij A.G. Kapsulit («Zamorozhennoe plecho») // RMJ. 2006. № 21. С. 511–516 (in Russian)].
- Tamai K., Akutsu M., Yano Y. Primary frozen shoulder: brief review of pathology and imaging abnormalities // J Orthop Sci. 2014 Jan. Vol. 19(1). P. 1–5. doi: 10.1007/s00776-013-0495-x. Epub 2013 Dec 4.
- Широков В.А. Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ. 2012. 240 с. [Shirokov V.A. Bol' v pleche: patogenez, diagnostika, lechenie. 2-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform. 2012. 240 s. (in Russian)].
- Walz D., Newman J., Konin G., Ross G. Epicondylitis: pathogenesis, imaging, and treatment // Radiographics. 2010. Vol. 30(1). P. 167–184.
- Олюнин Ю.А. Заболевания внесуставных мягких тканей. Патогенез, клиника, лечение // PMJ. 2007. № 26. С. 2023–2029 [Olyunin Yu.A. Diseases of extra-articular soft tissues. Pathogenesis, clinic, treatment // RMJ. 2007. № 26. P. 2023–2029 (in Russian)].
- Беленький А.Г. Внутрисуставное и периапартулярное введение кортикостероидных препаратов при ревматических заболеваниях. М.: Российская мед. академия последипломного образования. 2001. 63 с. [Belen'kij A.G. Vnutrisustavnoe i periartikuljarnoe vvedenie kortikosteroidnyh preparatov pri revmaticheskikh zabojevanijah. M.: Rossijskaja med. akademija posle diplomnogo obrazovanija. 2001. 63 s. (in Russian)].
- Lalonde D.H., Kozin S. Tendon disorders of the hand // Plast Reconstr Surg. 2011. Vol. 128(1). P. 1–14.
- Беленький А.Г. Заболевания периапартулярных тканей области кисти // Справочник поликлинического врача. 2007. Т. 5(5). С. 32–37 [Belen'kij A.G. Zabojevanija periartikuljarnyh tkanej oblasti kisti // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007. T. 5(5). S. 32–37 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Интегративный обзор доказательств эффективности антигомотоксичного препарата Траумель

Робберт ван Хазелен

Международный институт интегративной медицины, Кингстон, Великобритания

РЕЗЮМЕ

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

Целью данной работы было составление обзора доказательных данных в отношении эффективности применения препарата Траумель по упомянутому выше основному зарегистрированному показанию.

Методы: при составлении данного обзора имеющиеся по препарату Траумель данные мы анализировали с использованием интегративного подхода, т. е. смешанными методами. Анализ включал как определение уровня доказательности данных с использованием иерархической системы оценки, так и оценку данных неиерархическими методами.

Результаты: было отобрано 22 работы, включая 3 обзорных статьи, 6 клинических исследований, 7 проспективных когортных исследований, 7 публикаций из области фундаментальных исследований.

Заключение: исследования, имеющиеся в отношении применения препарата Траумель, составляют многогранную и разностороннюю доказательную базу по этому продукту, которая увеличивается с каждым годом. Использование интегративного подхода представляет ценность в контексте индивидуализированного медицинского обслуживания.

Ключевые слова: биорегуляционная терапия, заболевания опорно-двигательного аппарата, посттравматические состояния, интегративный подход, доказательная база.

Для цитирования: Робберт ван Хазелен. Интегративный обзор доказательств эффективности антигомотоксичного препарата Траумель // РМЖ. 2017. № 3. С. 185–197.

ABSTRACT

An Integrative Review of the Evidence on the Antihomotoxic Medication Traumeel

Robbert van Haselen

International Institute for Integrated Medicine (INTMEDI), Kingston, United Kingdom

Traumeel is a homeopathic medicinal product that is applied according to bioregulatory principles derived from a homotoxicological approach and, therefore, also called antihomotoxic preparation. Traumeel is used for the adjuvant or stand-alone treatment of inflammatory diseases of different organs and tissues, including, in particular, of the musculoskeletal system (tendovaginitis, bursitis, styloiditis, epicondylitis, periarthritis, etc.), and post-traumatic conditions (post-operative swelling of soft tissues, strains, sprains).

The objective of this study was to obtain an overview of the evidence on the use of Traumeel for its main registered indication as stated above.

Methods. This review applied an integrative, «mixed methods» approach with regard to the available data on Traumeel. This involved grading the level of evidence using one of the classical hierarchical evidence grading systems and complementing this by a non-hierarchical assessment of the available data.

Results. Twenty-two studies were selected, including three review papers; six clinical; seven prospective cohort studies; seven basic research studies.

Conclusion. The available data on Traumeel suggest that there is a growing and multifaceted evidence base for this product. In our opinion, obtaining such an integrative, multifaceted perspective on the available evidence provides significant added value as a source for informing individualized patient care.

Key words: bioregulatory principles, musculoskeletal system, post-traumatic conditions, integrative, «mixed methods» approach, evidence base

For citation: Robbert van Haselen. An Integrative Review of the Evidence on the Antihomotoxic Medication Traumeel // RMJ. 2017. № 3. P. 185–197.

Введение

Траумель представляет собой гомеопатическое лекарственное средство, применяемое в рамках биорегуляционной терапии. Этот терапевтический подход основывается на принципах гомотоксикологии, поэтому Траумель и подобные препараты также называют антигомотоксическими. Траумель – многокомпонентный препарат, обладающий многоцелевым действием на воспалительно-иммунную сеть. Он может использоваться в качестве основной или адъювантной терапии при воспалительных заболеваниях различных органов и тканей, включая, в частности, заболевания опорно-двигательного аппарата (тендо-

вагинит, бурсит, стилоидит, периартрит и т. д.), а также различные посттравматические состояния (послеоперационный отек мягких тканей, растяжение мышц и связок).

Данные для настоящего обзора были получены из литературных источников, отобранных в ходе поиска в базах данных по ключевому слову «Траумель». Для анализа отбирались статьи, содержавшие слово «Траумель» в названии и/или аннотации, и/или списке ключевых слов. Помимо этого, были использованы данные исследований, любезно предоставленные компанией «Биологише Хайльмитель Хеель ГмбХ» (Biologische Heilmittel Heel GmbH) по запросу автора.

Целью данной работы было составление обзора доказательных данных в отношении эффективности применения препарата Траумель по упомянутому выше основному зарегистрированному показанию. Исследования, изучавшие применение Траумель по другим, отличным от зарегистрированных, показаниям, были исключены из анализа.

Методы

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

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

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

Результаты

Нами было отобрано 22 работы, включая 3 обзорных статьи Schneider [3], M-ller-L-bnitz [4] и Speed [5]; 6 клинических исследований Zell [6, 7], Thiel [8, 9], B-hmer [10], Arora [11], Gonz lez de Vega [12] и Lozada [13, 14], 7 проспективных когортных исследований Zenner [15, 16], Weiser [17, 18], Ludwig [19], Birnesser [20] и Schneider [21, 22], 7 публикаций из области фундаментальных исследований, выполненных Conforti [23, 24], Enbergs [25], Lussignoli [26], Heine [27], Porozov [28], Seilheimer [29] и St. Laurent [30].

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

В таблице 1 представлены основные характеристики включенных в анализ научных работ с оценками уровня доказательности данных по шкале ОСЕВМ.

Как видно из таблицы, терапевтическая польза применения препарата Траумель подтверждается исследованиями со следующими уровнями доказательности данных: 6 клинических исследований, оцененных как исследования 2-го уровня

доказательности; 7 наблюдательных исследований – 3-го уровня и 7 фундаментальных исследований – 5-го уровня. Три обзорные статьи, приведенные в таблице, не смогли достичь 1-го уровня доказательности, поскольку ни один из обзоров не был систематическим и, следовательно, не соответствовал критерию 1-го уровня доказательности.

В таблице представлены исследования, изучавшие действие препарата Траумель как при местном, так и при пероральном применении, а также при инъекционном введении. Спектр показаний включает острые растяжения связок и мышц, кровоподтеки, такие ревматические заболевания мягких тканей, как эпикондилит, тендинит, бурсит и т. д., а также хронические дегенеративные заболевания, такие как остеоартроз и ревматоидный артрит. В широком смысле можно выделить 3 группы показаний: острые повреждения, ревматические заболевания мягких тканей и хронические дегенеративные ревматические заболевания.

В 4-х из 6 исследований 2-го уровня доказательности изучалось применение препарата Траумель при острых травмах (в 3-х – при растяжениях связок, ушибах, в одном – при лечении посттравматического геморрагического выпота в коленном суставе). В еще одной работе исследовалось применение препарата у пациентов с остеоартрозом. Последнее из 6 исследований представляло собой клиническое испытание 1-й фазы, в котором изучалась безопасность препарата Траумель при пероральном введении.

В исследованиях, проведенных Zell [6, 7] и Gonz lez de Vega [12], анализировали эффект от применения препарата Траумель у пациентов с растяжением связок голеностопного сустава в остром периоде, в качестве контроля использовались плацебо (Zell) или активный контроль (Gonz lez de Vega). В исследовании с контролем плацебо, проведенное B-hmer et al. [10], были включены пациенты с различными спортивными травмами, а не только с растяжением связок голеностопного сустава. В работе Thiel et al. [8, 9] представлены результаты применения препарата Траумель при лечении посттравматического геморрагического выпота в коленном суставе, продемонстрировавшие объективное превосходство препарата над плацебо в условиях строго «слепого» эксперимента. Исследование Lozada et al. [13, 14] продемонстрировало превосходящую эффективность препарата Траумель в комбинации с препаратом Цель по сравнению с неотличимым плацебо при лечении остеоартроза коленного сустава. Для оценки исходов авторами использовалась многократно валидированная шкала исходов. Клиническое испытание 1-й фазы Arora [11] подтвердило безопасность перорального применения препарата Траумель у здоровых лиц.

Для 7 наблюдательных когортных исследований был определен 3-й уровень доказательности. Три из них представляли собой масштабные, проспективные когортные исследования и включали 3 типа показаний. Два когортных исследования были проведены с пациентами с острыми растяжениями и ушибами, еще 2 работы были посвящены изучению действия препарата Траумель у пациентов с ревматизмом мягких тканей (эпикондилит и тендинит). Эти работы продемонстрировали, что применение различных лекарственных форм препарата Траумель в условиях обычной клинической практики является эффективным и безопасным.

Кроме того, было проанализировано 7 доклинических испытаний (4 исследования *in vitro* и 3 – *in vivo*) 5-го уровня доказательности. Результаты большинства этих исследований свидетельствуют о том, что Траумель с его многокомпонентной рецептурой обладает многоцелевым иммуномодулирующим действием.



Рис. 1. Мозаика доказательств

Таблица 1. Обзор основных характеристик включенных в анализ исследований по теме применения препарата Траумель и их оценки по шкале уровня доказательности данных^а OSEBM

Дизайн исследования	Первый автор (год публикации)	Цель	Показания	Исследуемые лекарственные формы и схема лечения	Количество включенных/проанализированных пациентов ^б	Оценка исходов	Результаты	Основной(-ые) вывод(-ы) авторов	Уровень доказательности в отношении терапевтической пользы применения препарата по шкале OSEBM
1		3	4	5	6	7	8	9	10
Ретроспективное когортное исследование	Zimmer (1992) [16]	Оценка эффективности и безопасности инъекций препарата Траумель в обычной клинической практике	Различные состояния дегенеративной, травматической или воспалительной природы	Инъекции препарата Траумель в различной дозировке	3241	5-балльная шкала оценки исходов от «очень хорошо» до «ухудшение». Любые нежелательные эффекты	Наиболее часто препарат использовался при лечении остеоартроза, растяжений связок и ревматических заболеваний мягких тканей. Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 79% случаев, 19 сообщений о нежелательных эффектах, среди которых преобладали покраснение/раздражение кожи в месте инъекции, серьезных нежелательных явлений не зафиксировано	Траумель в виде инъекций может использоваться для лечения различных последствий травм, а также воспалительных и дегенеративных процессов в костно-мышечной системе и является вариантом терапии с низким уровнем риска	3
Проспективное когортное исследование	Zimmer (1994) [15]	Оценка эффективности и безопасности инъекций препарата Траумель в обычной клинической практике	Растяжения связок, ревматизм мягких тканей, остеоартроз	Инъекции препарата Траумель в различной дозировке	3422	5-балльная шкала оценки исходов от «очень хорошо» до «ухудшение». Любые нежелательные эффекты	Наиболее часто Траумель назначался при растяжении связок, далее по частоте следовали остеоартрит, гематома и различные ревматические заболевания мягких тканей. Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 87% случаев. 13 сообщений о нежелательных эффектах, среди которых преобладали местные кожные реакции, 3 случая более тяжелых аллергических реакций, ставших причиной прекращения лечения	Траумель в виде мази может использоваться для лечения различных последствий травм, а также воспалительных и дегенеративных процессов в костно-мышечной системе и является вариантом терапии с низким уровнем риска	3

^а Оценка уровня доказательности данных по шкале уровня доказательности данных OSEBM

^б Количество пациентов, указанных при характеристике обзорных статей, может включать определенное число пациентов других приведенных в таблице исследований

Продолжение табл. 1

1	Проспективное когортное исследование	2	Weiser (1996) [18]; Zepner (репринт 1997) [17]	3	Оценка эффективности и безопасности препарата Траумель в виде капель и таблеток в условиях клинической практики	4	Ушибы, растяжения, кровоизлияния, остеоартроз и ревматизм мягких тканей	5	Траумель, капли и таблетки, в различной дозировке	6	1359	7	5-балльная шкала оценки исходов от «очень хорошо» до «ухудшение». Любые нежелательные эффекты	8	Среди острых травм наиболее часто препарат назначали при растяжениях связок, кровоподтеках и посттравматических гематомах. Среди воспалительных/дегенеративных состояний преобладали остеоартроз и различные ревматические заболевания мягких тканей. Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 80% случаев. Нежелательных эффектов не наблюдалось. Приблизительно две трети пациентов получили адекватное медикаментозное или немедикаментозное лечение	9	Траумель в таблетках или в виде раствора для приема внутрь обладает хорошей переносимостью и может применяться для лечения различных последствий травм, а также восстановительных и дегенеративных процессов в костно-мышечной системе. Хотя Траумель может назначаться в качестве монотерапии, он также прекрасно подходит для комбинированной терапии с другими лекарственными препаратами по причине отсутствия лекарственных взаимодействий	10	3
	Проспективное когортное исследование	Ludwig (2001) [19]	Оценка эффективности и безопасности мази Траумель при повседневном использовании у детей	Ушибы, растяжения, гематомы и вывихи	Мазь Траумель в различной дозировке	157	5-балльная шкала оценки исходов от «очень хорошо» до «ухудшение». Любые нежелательные эффекты						По частоте среди показаний преобладали ушибы, растяжения, гематомы и вывихи. Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 97% случаев. Нежелательных эффектов не наблюдалось	Траумель является эффективным средством как при тупых травмах, так и при повреждениях мышц, суставов и мягких тканей различной этиологии	3				
	Проспективное когортное исследование	Birneser (2004) [20]	Сравнение эффективности лечения с использованием препарата Траумель (инъекции) со стандартной терапией НПВС у пациентов с эпикондилитом	Пациенты с диагностированным эпикондилитом	Инъекции препарата Траумель в различной дозировке. Инъекции НПВС в различной дозировке курсом до 2 недель	184	Оценка боли при надавливании, боли при движении, боли в состоянии покоя по 5-балльной шкале (от «боль отсутствует» до «выраженная боль») после 1- или 2-недельного курса лечения. Оценка разбитости/вращательной подвижности суставов по 4-балльной шкале (от нормальной до серьезных нарушений). Тест не меньшей эффективности (левая граница 97,5% доверительного интервала для разности между значениями экспериментальной и контрольной групп не пересекает отметку -0,4 для показателей оценки боли и -0,3 для показателей подвижности суставов) по прошествии 2 недель. Переносимость лечения	Для мази Траумель была показана эквивалентная (не меньшая) эффективность по сравнению с НПВС по всем исследуемым показателям, а также статистически значимое превосходство над НПВС по показателям улучшения боли в покое, разгибательной и вращательной подвижности суставов. В группе Траумель сообщения о нежелательных эффектах отсутствовали (для сравнения: 3 случая в группе НПВС)	Траумель обладает хорошей переносимостью и может использоваться в качестве альтернативы НПВС для симптоматического лечения эпикондилита	3									

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Перспективное когортное исследование	Schneider (2005) [22]	Сравнение эффективности лечения с использованием мази Траумель с терапией гелем диклофенака у пациентов с тендинопатиями	Пациенты с тендинопатиями различной этиологии	Мазь Траумель в различной дозировке курсом до 28 суток	357	Оценка боли при надавливании, боли в состоянии покоя и боли при движении по 4 балльной шкале (от «боль отсутствует» до «выраженная боль»). Показатель (процент) супинация, сгибание/разгибание, отведение/приведение) по 4-балльной шкале (от «боль отсутствует» до «выраженная боль»). Время до первого симптоматического улучшения. Тест не меньшей эффективности (левая граница одно-стороннего 95% доверительного интервала для разности между значениями экспериментальной и контрольной групп не пересекает отметку -0,5)	Мазь Траумель не уступала по эффективности гелю диклофенака по всем оцениваемым параметрам. Имела место статистическая коррекция по измеряемым ковариатам. В группе Траумель сообщения о нежелательных эффектах отсутствовали (для сравнения: 1 случай в группе диклофенака)	Траумель показал хорошую переносимость и не меньшую эффективность по сравнению с традиционно применяемым гелем НПВС	3
Перспективное когортное исследование	Schneider (2008) [21]	Оценка эффективности и безопасности препарата Траумель при лечении травм и повреждений по сравнению с традиционными методами	Растяжения связок и мышц, ушибы голеностопного сустава, колени и кисти рук	Траумель в различной дозировке лекарственных формах	133	Первичный: степень разрешения основных и вторичных симптомов по окончании периода наблюдения (максимум 3 месяца). Время до первого симптоматического улучшения. Исход терапии, оцениваемый лечащим врачом	Степень разрешения и время до разрешения симптомов были сравнимыми в экспериментальной и контрольной группах. Нежелательные явления в группе Траумель отсутствовали (для сравнения: 6 случаев нежелательных явлений от легкой до средней степени тяжести в контрольной группе)	Данное исследование подтверждает широкую клиническую эффективность препарата Траумель при лечении острых повреждений и травм	3
Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование	Zell (1988; оригинальная публикация на немецком языке) [7] (1989; перевод публикации на английский язык) [6]	Исследование эффективности Траумеля в виде мази при лечении растяжения связок голеностопного сустава	Растяжение связок голеностопного сустава в остром периоде	Траумель, мазь, 10–12 г с наложением компрессионного биндажа в 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е, 12-е и 14-е сутки	73	Первичный: угол полного разгибания-сгибания поврежденного голеностопного сустава по сравнению с таковым здорового сустава. Лечение считалось успешным, если разница между углами разгибания-сгибания поврежденной и здоровой конечностей спустя 10 суток уменьшалась до 10 градусов или меньше. Вторичные: величина голеностопного угла при инверсии (супинации); боль при движении	Процент успешных исходов лечения в группе Траумеля был значимо выше (52%) такового в группе плацебо (25%). Количество пациентов, по окончании лечения сообщивших об отсутствии боли при движении, в группе Траумеля было значимо выше (85%) такового в группе плацебо (36%). Количество случаев, когда разница голеностопных углов при супинации между поврежденной и здоровой конечностями спустя 10 суток уменьшилась до 7 градусов или меньше, в группе Траумеля было значимо выше (75%) такового в группе плацебо (56%)	Улучшение состояния на 10-е сутки у пациентов группы Траумеля было достоверно более значительным по сравнению с группой плацебо	2

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование	Thiel (1991); оригинальная публикация на немецком языке [9]; перевод публикации на английский язык [8]	Исследование эффективности внутрисуставных инъекций Траумель при лечении выпота в коленном суставе	Посттравматический геморрагический выпот в коленном суставе	Траумель, внутрисуставные инъекции, 2 мл/сут в 1-е, 4-е и 8-е сутки	80	Разница углов полного разгибания-сгибания между поврежденным и здоровым коленным суставом (лечение считается успешным при показателе ≤ 10 градусов). Разница в обхвате между поврежденным и здоровым коленным суставом (лечение считается успешным при показателе $\leq 0,5$ см). Боль в состоянии покоя, при движении и надавливании (по 3-балльной шкале). Количество и характер синовиальной жидкости, при пункции колена	Процент успешных исходов в отношении улучшения подвижности и снижения обхвата коленного сустава на 8-е сутки в группе Траумель был значимо выше (65%) такового в группе плацебо. Суммарный балл показателей боли в группе Траумель был значительно ниже такового в группе плацебо. В группе препарата Траумель наблюдалось более быстрое разрешение геморрагического выпота в колене, чем в группе плацебо	Траумель в виде инъекций показал более высокую эффективность по сравнению с инъекциями солевого раствора	2
Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование	B-hmer (1992) [10]	Исследование эффективности мази Траумель при лечении различных острых спортивных повреждений	Ушибы, растяжения	Траумель, мазь, 6–10 г дважды в сутки в течение 15 суток. Траумель мунус (рецептурный из 6 компонентов), мазь	102	Первичный: уменьшение отека и снижение нажной температуры. Повышение величины мышечного усилия. Уменьшение показателя интенсивности боли. Время до возобновления тренировок. Общая эффективность (по оценке пациента и лечащего врача)	Приведенные результаты основываются на данных, полученных с двумя группами, получившими Траумель и плацебо, по 34 пациента каждая. По сравнению с плацебо для препарата Траумель была показана более высокая (но статистически недостоверная) эффективность в уменьшении отека. Снижение нажной температуры в обеих группах было сравнимым. Величина максимального мышечного усилия на 15-е сутки в группе Траумель была выше таковой в группе плацебо. У пациентов группы Траумель наблюдалось более значительное снижение интенсивности боли как на 5-е, так и на 15-е сутки, по сравнению с группой плацебо. Пациенты, получавшие Траумель, смогли быстрее возобновить тренировки по сравнению с пациентами из группы плацебо. Общая эффективность лечения по оценке врача и по оценке пациентов в группе Траумель превосходила таковую в группе плацебо. Переносимость терапии была сравнимой (хорошей) в обеих группах	Результаты данного исследования положительные и хорошо согласуются с результатами других исследований	2

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Клиническое исследование фазы 1	Атога (2000) [11]	Исследование безопасности Траумель при приеме внутрь у здоровых добровольцев	Не применимо	Траумель, таблетки, 3 раза в сутки в течение 28 суток	20	Любые клинические симптомы. Развернутый клинический анализ крови, печеночный профиль, биохимический анализ своротки крови, время кровотечения, время коагуляции, ЖК-кровотечения (посредством анализа кала на скрытую кровь) в период наблюдения по сравнению с исходными значениями	Все наблюдаемые нежелательные явления были от легкой до средней степени тяжести и разрешались самостоятельно, несмотря на продолжающуюся терапию препаратом Траумель. Отсутствие изменений лабораторных показателей	Траумель обладает хорошей переносимостью и безопасен при применении у здоровых лиц. Отсутствие значимых гастроинтестинальных симптомов или токсичности. Траумель может применяться в качестве терапевтической альтернативы пациентам с высоким риском кровотечений, связанным с применением НПВС	3
Рандомизированное клиническое исследование с активным контролем	Gonzalez de Vega (публикация статьи: 2013 / аннотация для конференции: 2012) [12, 35]	Сравнение эффективности Траумель в лекарственной форме для местного применения с гелем диклофенака местного применения при лечении острого растяжения связок голеностопного сустава	Острое одностороннее растяжение боковых связок голеностопного сустава	Траумель, мазь, Траумель, гель или 1% гель диклофенака, по 2 г трижды в сутки, курсом продолжительностью до 14 суток	449	Первичный: изменения максимальной выраженности боли в области голеностопного сустава (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) и количества баллов опросника FAAM (Foot and Ankle Ability Measure), зафиксированные на 7-е сутки, по отношению к исходному уровню. Анализ не меньшей эффективности: нижняя граница 97,5% доверительного интервала не пересекает отметки предварительно установленного значения 0,4. Вторичные: оценки по ВАШ и FAAM в различные моменты времени, оценка по спортивной подшкале FAAM, выраженность отека, общая оценка эффективности лечения	Граница 97,5% доверительного интервала, рассчитываемого по данным каждого посещения в течение основного периода лечения, ни в одном случае не опустилась ниже предварительно установленного значения меньшей эффективности, равной 0,4. О возможно связанных с лечением нежелательных явлениях сообщили 3% (Траумель мазь), 2% (Траумель гель) и 2% (гель диклофенака) пациентов исследуемых групп. Большинство нежелательных явлений были от легкой до средней степени тяжести. Серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было	Данное исследование подтвердило не меньшую эффективность как геля, так и мази Траумель в сравнении с 1% гелем диклофенака в отношении уменьшения выраженности боли и восстановления нормального функционального состояния сустава у пациентов в острый период растяжения связок голеностопного сустава легкой и средней степени тяжести. Терапия препаратом Траумель является перспективным вариантом лечения острых растяжений связок голеностопного сустава и альтернативой использованию диклофенака местно	2
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование	Lozada (2014, 2015) [14, 13] (аннотации)	Исследование эффективности внутрисуставных инъекций препаратов Траумель и Цель Т у пациентов с остеоартрозом коленного сустава	Хронический односторонний артроз коленного сустава от средней до тяжелой степени тяжести	Внутрисуставные инъекции препаратов Траумель и Цель Т каждые 3 недели в течение 17-недельного периода наблюдения	232	Первичный: подшкала боли при остеоартрозе опросника WOMAC. Вторичные: общий балл WOMAC, оценки по подшкалам скованности и двигательной функции, изменение выраженности боли после прохождения расстоояния 50 футов, общая оценка терапии пациентом и лечащим врачом	Инъекции препаратов Траумель и Цель Т статистически значимо превосходили инъекции солевого раствора по эффективности в уменьшении выраженности боли (оценка по подшкале боли WOMAC) с 15-х по 99-е сутки исследования, за исключением 29-х суток (различия, близкие к статистически значимым). Результаты теста на прохождение дистанции в 50 футов у пациентов, получавших Траумель + Цель Т, были лучше таковых контрольной группы (солевой раствор). Общий балл WOMAC и оценки по подшкалам скованности и двигательной функции изменились в той же тенденции, что и показатели выраженности боли по подшка-	У пациентов, получавших инъекции препаратов Траумель + Цель Т, наблюдалось статистически достоверное уменьшение выраженности боли в период с 15-х по 99-е сутки исследования по сравнению с группой плацебо. Инъекции препаратов Траумель + Цель Т являются безопасным и эффективным методом лечения остеоартроза коленного сустава от средней до тяжелой степени выраженности	2

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Обзорная статья о применении препарата Траумель и роли отдельных его компонентов	Schneider (2011) [3]	Обзор данных о применении препарата Траумель и его компонентов для лечения острых повреждений опорно-двигательного аппарата	Острые повреждения опорно-двигательного аппарата, такие как мышечные растяжения, растяжения связок, тендинопатии и стрессовые переломы	Траумель в различной дозировке и лекарственных формах	9017 ^a (суммарное количество пациентов, получавших лечение препаратом Траумель, во всех исследованиях)	Анализ литературных данных касательно механизмов противовоспалительного действия отдельных компонентов препарата Траумель. Описательный обзор данных о различных эффектах препарата, полученных в ходе клинических и observational исследований	Основные работы, изучавшие действие препарата Траумель и его компонентов, обсуждаются в контексте (пато)физиологии воспаления. В статье представлены обзор и обсуждение отобранных рандомизированных клинических испытаний (3) и нерандомизированных observational исследований (6). Оценка и обсуждение данных о безопасности применения препарата, приведенных во всех анализируемых статьях	Имеется постоянная растущая доказательная база эффективности препарата Траумель при его применении как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими видами медикаментозного или немедикаментозного лечения. Необходимо проведение большего количества рандомизированных контролируемых исследований. Траумель обладает хорошей переносимостью. Понимание возможного механизма действия Траумеля становится более глубоким, в особенности в отношении его воздействия на функции клеток иммунной системы. Траумель может являться приемлемой альтернативой НПВС в качестве противовоспалительного и болеутоляющего средства	Не применимо
Обзорная статья о клинической эффективности препарата Траумель и его компонентов	Müller-L-bnitz (2011) [4]	Обзор эффективности применения препарата Траумель и его компонентов по зарегистрированным показаниям	Зарегистрированные показания: острые спортивные травмы, эпикондилит, тендинопатия, ревматоидный артрит	Траумель в различной дозировке и лекарственных формах	9186 ^b	Систематический поиск публикаций исследований, проведенных с препаратом Траумель. Качество рандомизированных контролируемых исследований оценивалось по шкале Джарда. Описательный обзор отобранных исследований. Описательный обзор отобранных клинических исследований эффективности компонентов препарата Траумель при использовании в рамках фитотерапии и при разбавлении до микро- и ультрамикро дозировки	Представлены имеющиеся на тот момент доказательства клинической эффективности и безопасности препарата Траумель и его компонентов. Детализированы механизмы биорегуляторного, иммуномодулирующего и противовоспалительного действия препарата Траумель	Эффективность и преемственность профиля безопасности препарата Траумель позволяют отнести его к препаратам первого выбора при лечении травм и спортивных повреждений	Не применимо

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Обзорная статья о лечении заболеваний мягких тканей и роли препарата Траумель	Speed (2014) [5]	Обзор основных сложностей в купировании боли при лечении заболеваний мягких тканей и использовании препарата Траумель в качестве многоцелевой терапии	Острые и хронические/рецидивирующие заболевания мягких тканей	Траумель в различной дозировке и лекарственных формах	495 ³ (суммарное количество пациентов, получивших лечение препаратом Траумель, во всех исследованиях)	Литературный обзор патогенеза, этиологии и методов лечения повреждений мягких тканей, включая обсуждение возможностей и ограничений терапии НПВС. Описательный обзор доказательных данных клинических исследований	Проанализированы польза и риск применения НПВС для купирования боли. Обсуждаются риски болеутоляющей терапии в долгосрочной перспективе. Представлены аргументы в пользу многоцелевого подхода при лечении воспаления в рамках болеутоляющей терапии. Описательный обзор 5 РКИ, проведенных с препаратом Траумель	Предложен алгоритм дальнейшего применения препарата Траумель в клинической практике, разработанный группой международных экспертов. Траумель дает возможность другого подхода к лечению воспаления и сопутствующего болевого синдрома	Не применимо
Публикация результатов фундаментальных научных исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	Conforti (1997) [24] Conforti (1998); статья на немецком языке, включающая данные исследования 1997 г.) [23]	Изучение влияния препарата Траумель на образование супероксид-аниона и адгезию тромбоцитов	<i>In vivo</i> : модель адьювантного артрита или каррагенанового отека у крыс. <i>In vitro</i> : на нейтрофилах	<i>In vivo</i> : Траумель, внутримышечные инъекции. <i>In vitro</i> : Траумель, раствор	Не применимо	<i>In vivo</i> : отек как следствие острого и хронического воспалительного процесса. <i>In vitro</i> : адгезия нейтрофилов и образование супероксид-аниона; адгезия тромбоцитов	Значимого угнетения каких-либо клеточных функций в модели <i>in vitro</i> не наблюдали. Уменьшение каррагенанового отека происходило только при локальном применении препарата Траумель. В модели адьювантного артрита применение препарата Траумель не вызывало значимого уменьшения симптомов	Траумель уменьшает развитие местного отека. Действие препарата Траумель отличается от действия традиционных противовоспалительных средств. По-видимому, Траумель ингибирует острый воспалительный процесс локально	5
Публикация результатов фундаментальных научных исследований <i>in vitro</i>	Enbergs (1998) [25]	Изучение влияния препарата Траумель на активность фагоцитов и лимфоцитов	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Измерение активности фагоцитов цельной крови человека методом хемилюминесценции. Измерение активности и пролиферации лимфоцитов при помощи МТТ-теста	Результаты измерения фаготарной активности показали примечательное и высокозначимое стимулирующее действие препарата Траумель на фагоцитоз. МТТ-тест продемонстрировал, что действие препарата Траумель на активность лимфоцитов было преимущественно стимулирующим, однако не слишком выраженным и не зависящим от дозы	Установленный выраженный эффект препарата Траумель в отношении фагоцитоза позволяет предположить, что данный Траумель обладает иммуностимулирующим действием. Влияние препарата Траумель на активность лимфоцитов было не таким выраженным и менее стойким	5

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vivo</i>	Lussignoli (1999) [26]	Изучение эффектов препарата Траумель при травматическом кровоизлиянии	Смоделированный введением гематологической крови отек задней лапки у крыс линии Sprague-Dawley	Траумель плюс его отдельные компоненты: за 1 час до или через 30 минут после моделирования отека	Не применимо	Объем отека. Уровень ИЛ-6 в сыворотке	Применение препарата Траумель приводило к более быстрой уменьшению отека по сравнению с таковым при применении солевого раствора. Данные результаты наблюдали в обеих экспериментальных ситуациях (введение за 1 час до или через 30 минут после моделирования отека). Траумель вызывал значимое уменьшение выработки ИЛ-6 по сравнению с солевым раствором	Действие препарата Траумель, вероятно, обусловлено стимуляцией процесса выздоровления, чем подавлением развития отека. По-видимому, имеет место еще не до конца изученное синергическое действие компонентов препарата Траумель	5
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vitro ex vivo</i>	Heine (2002) [27]	Исследование противовоспалительного действия препарата Траумель	Не применимо	Траумель, по 15 капель трижды в сутки на протяжении 14 дней у пациентов с ревматоидным артритом	Не применимо	Оценка влияния препарата на выработку трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) по изменению уровня содержания ТНЗ-лимфоцитов в крови после лечения препаратом Траумель у 10 пациентов с ревматоидным артритом на ранней стадии	У 7 из 10 пациентов зафиксировано умеренное или значительное повышение числа ТНЗ в крови после лечения	Авторы предлагают возможный механизм действия (названный <i>иммунологической вспомогательной реакцией</i>) антимотоксических препаратов, запускающих восстановление нормальной иммунотолерантности посредством активации клеток ТНЗ	5
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vitro</i>	Rogozov (2004) [28]	Исследование действия препарата Траумель на активность Т-лимфоцитов и моноцитов человека в состоянии покоя и активированном состоянии, а также на функцию эпителиальных клеток кишечника	Не применимо	Траумель	Не применимо	Пролиферация Т-клеток и моноцитов. Изменение уровня медиаторов воспаления: ИЛ-1 (в эпителиальных клетках кишечника), ФНО-α (вырабатываемого Т-клетками) и ИЛ-8 (вырабатываемого моноцитами) за период 24–72 ч	Траумель ингибировал секрецию всех трех медиаторов воспаления, как в клетках в состоянии покоя, так и в активированном состоянии. Выраженность эффекта, по всей видимости, находится в обратной зависимости от дозы (препарат в более низком разведении провоцировал более сильное ингибирование). Применение Траумеля не влияло на пролиферацию Т-лимфоцитов и моноцитов	Применение препарата Траумель не приводит к угнетению активности иммунных клеток, препарат не обладает прямым токсическим эффектом. Обратная зависимость выраженности эффекта от дозы позволяет предположить, что Траумель обладает иммуномодулирующим действием	5

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vitro</i>	Seilheimer (2009) [29]	Исследование воздействия препарата Траумель на хондроциты и активность матричной металлопротеиназы человека	Не применимо	Траумель	Не применимо	Пролиферация и жизнеспособность хондроцитов (оценка по включению 3Н-тимидина и при помощи МТТ-теста). Функциональная активность хондроцитов (измерение уровня сульфатированного гликозаминогликана при помощи окрашивания диметилевым синим). Активность матричной металлопротеиназы (ММП) человека (хромогенный тест)	Добавление препарата Траумель усиливало вызываемую добавлением ТФР-β пролиферацию клеток, однако не влияло на естественную пролиферацию хондроцитов. Траумель увеличивал жизнеспособность хондроцитов (в дифференцированном состоянии) и стимулировал биосинтез сульфатированных гликозаминогликанов. Траумель селективно ингибировал некоторые ММП (например, ММП-13), однако не влиял на активность остальных ММП (ММП-2, -3 и -9)	Траумель способствовал дифференцировке хондроцитов. Траумель ингибировал активность ММП-13, принимающей участие в механизме патологического разрушения суставов, и, следовательно, данный препарат может косвенно влиять на процесс дегенерации хряща, замедляя его	5
Публикация результатов фундаментальных научных исследований, <i>in vivo</i>	St. Laurent (2013) [30]	Анализ ранее неизвестных и клинически релевантных модификаций транскриптома в нескольких временных точках процесса ранозаживления	Не применимо	Траумель в высокой и низкой дозировке	Не применимо	Транскриптомный анализ образцов, отобранных в период с 12 по 192 ч после повреждения тканей с использованием высокоскоростного глубокого секвенирования РНК по методу Helicos. Различные виды анализа, включая набор системно-биологических анализов	Применение препарата Траумель приводило к изменениям экспрессии генов белков ТФР-β-пути и ассоциированных белков внеклеточного матрикса. Препарат влиял на экспрессию генов факторов роста и белков тканевой регенерации	Траумель вызывал широкий спектр транскриптомных изменений на протяжении ранозаживления. Данные результаты позволяют предположить, что Траумель может использоваться в качестве многоцелевого лекарственного средства природного происхождения при лечении воспалительных заболеваний	5

^a Оценка уровня доказательности данных по шкале уровня доказательности данных OCЕВМ

^b Количество пациентов, указанных при характеристике обзорных статей, может включать определенное число пациентов других приведенных в таблице исследований

Результаты различных исследований *in vitro* и *in vivo* подтверждают, что Траумель обладает противовоспалительным (или, скорее, «регулирующим воспаление») действием, не оказывая влияния на путь синтеза простагландинов, что свидетельствует (и дополнительно подтверждает клинические данные) о том, что Траумель может применяться в качестве безопасной альтернативы НПВС. Одно из исследований *in vitro*, проведенное Seilheimer et al. [29] на культуре хондроцитов, показало, что Траумель, вероятно, ингибирует активность металлопротеиназ, участвующих в механизмах разрушения суставов в ходе патологического процесса. Heine et al. [27] в исследовании *in vitro ex vivo* получили данные, позволяющие предположить, что Траумель может играть роль в восстановлении нормальной иммунологической толерантности организма у пациентов с ревматоидным артритом. Инновационное исследование *in vivo* группы авторов St. Laurent et al. [30], проведенное на модели ранозаживления и включавшее высокоскоростной скрининг транскриптома, подтвердило влияние препарата Траумель на экспрессию генов факторов роста и белков пути тканевой регенерации в воспалительном каскаде.

В заключение следует отметить, что имеется довольно широкий спектр доказательных данных 2-го уровня доказательности, свидетельствующих в пользу эффективности препарата Траумель при лечении острых растяжений, а также некоторые данные исследований 2-го уровня доказательности, показавшие, что применение Траумеля может быть целесообразным при лечении острых травм и остеоартроза коленного сустава. Кроме того, эффективность препарата Траумель при лечении острых растяжений связок подтверждается 5 когортными исследованиями 3-го уровня доказательности.

Доказательная база эффективности препарата Траумель при лечении ревматизма мягких тканей является более слабой и включает лишь 2 сравнительных когортных исследования 3-го уровня доказательности. Следует также упомянуть значительное количество исследований 5-го уровня доказательности, продемонстрировавших действие Траумель как препарата, «регулирующего воспалительный процесс» с вовлечением

различных механизмов, включая регенерацию тканей.

Мозаика доказательств эффективности Траумель представлена на рисунке 2.

Рисунок 2 иллюстрирует широкий спектр исследований, составляющих доказательную базу эффективности препарата Траумель. Дополнительным числовым значением выражен показатель согласованности данных из различных источников. К примеру, данные клинических исследований эффективности препарата Траумель при лечении острых растяжений связок голеностопного сустава дополняются большим количеством обсервационных исследований, подтверждающих эффективное действие препарата у пациентов с острыми растяжениями связок.

Необходимо отметить, что 3 указанных в таблице обзора также включены в мозаику доказательств. Хотя эти исследования и не соответствуют критериям ОСЕВМ для 1-го уровня доказательности, данные эти обзорных статей являются, безусловно, полезным дополнением в мозаику доказательств. Например, в обзоре M-ller-L-bnitz [4] представлен анализ имеющихся данных о действии препарата Траумель и его отдельных компонентов. Несмотря на то, что эта работа не предоставляет прямых доказательств эффективности препарата Траумель, тем не менее результаты могут служить дополнительными свидетельствами, ее подкрепляющими. Похожим образом в обзоре Schneider et al. [3] проводится анализ литературы по теме механизмов действия препарата Траумель и его компонентов в контексте патофизиологии воспаления. Предметом обзорной статьи Speed et al. [5] являются заболевания мягких тканей, включая особенности патофизиологии, анализ основных сложностей, а также возможную значимость применения препарата Траумель при лечении таких заболеваний. Таким образом, проведенный в этой работе анализ доступных данных доклинических и клинических исследований в контексте патофизиологии и клинического применения дополняет мозаику доказательств эффективности препарата Траумель при лечении указанных заболеваний.

Данные об эффектах препарата, наблюдаемых в различных доклинических исследованиях, полностью согласуются с концепцией множественных механизмов регуляции воспаления и других восстановительных механизмов, включающихся в ответ на различные виды повреждений. Вовлеченность механизмов воспаления во многие патогенетические процессы, а также процессы восстановления при различных острых травмах являются логическим основанием для той эффективности препарата Траумель

при широком спектре показаний, которую наблюдали во многих проведенных клинических исследованиях.

Обсуждение

На данный момент имеются убедительные доказательства эффективности препарата Траумель при лечении острых растяжений связок, а также масса свидетельств в пользу целесообразности его клинического применения у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом и травмами колена, сопровождающимися суставным выпотом. Имеются данные, подтверждающие эффективность препарата при полухронических патологиях, связанных с растяжением мышц и сухожилий, таких как эпикондилит и тендинит. Многокомпонентное действие препарата Траумель, по-видимому, осуществляется с вовлечением множества путей, что делает механизм его действия и относительную безопасность в сравнении с таковыми у однокомпонентных одноцелевых препаратов (таких как НПВС) вполне правдоподобными с биологической точки зрения.

Несмотря на то, что в течение последних 30 лет было получено большое количество научных данных по препарату Траумель, все же необходимо отметить некоторые слабые места и возможности для улучшения доказательной базы его эффективности. Так, доказательная база могла бы быть дополнительно подкреплена при проведении систематического обзора данных исследований. Для 3 имеющихся исследований по теме лечения острых растяжений связок/ушибов может быть целесообразным проведение метаанализа. Гетерогенность показаний в исследовании, проведенном B-hmer et al. [10] с пациентами с различными видами спортивных повреждений (как ушибов, так и растяжений) верхних и нижних конечностей, привела к неполной сопоставимости экспериментальной и контрольной групп (59% пациентов с ушибами в группе Траумель и 32% в группе плацебо). В работе Lozada et al. [13, 14] изучалось применение препарата Траумель в комбинации с другим гомеопатическим препаратом, следовательно, несмотря на то, что исследование было высокого качества с низким риском систематических ошибок, наблюдаемые эффекты нельзя было однозначно приписать действию препарата Траумель. Исследование in vitro Heine et al. [27] было проведено с довольно небольшой выборкой и отсутствием надлежащего контроля, поэтому интерпретировать его результаты следует с осторожностью.

Исследования, имеющиеся в отношении применения препарата Траумель, составляют многогранную и разностороннюю доказательную базу по этому продукту, которая увеличивается с каждым годом. По нашему мнению, использование интегративного и многогранного подхода при анализе имеющихся доказательств эффективности препарата Траумель может предоставить дополнительные свидетельства в ее пользу и представляет ценность в контексте индивидуализированного медицинского обслуживания. ▲

Литература

1. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. CEBM Web site. <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>. Accessed February 22, 2017.
2. Van Haselen R. Medical study formats: an overview // J Biomed Ther. 2010. Vol. 4(2). P. 26–27.
3. Schneider C. Traumeel: an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries // Int J Gen Med. 2011. Vol. 4. P. 225–234; doi:10.2147/ijgm.s16709.
4. M-ller-L-bnitz C., G-thel D. Review of the clinical efficacy of the multicomponent combination medication Traumeel and its components // Altern Ther Health Med. 2011. Vol. 17(2). P. 18–31.
5. Speed C., Wolfarth B. Challenges of pain masking in the management of soft tissue disorders: optimizing patient outcomes with a multi-targeted approach // Curr Med Res Opin. 2014. Vol. 30(5). P. 953–959; doi:10.1185/03007995.2014.913412.



Рис. 2. Мозаика доказательств препарата Траумель

6. Zell J., Connert W.D., Mau J., Feuerstake G. Treatment of acute sprains of the ankle: a controlled double-blind trial to test the effectiveness of a homeopathic ointment // *Biol Ther.* 1989. Vol. 7(1). P. 1–6.
7. Zell J., Connert W.D., Mau J., Feuerstake G. Behandlung von Sprunggelenksdistorsionen: Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homöopathischen Salbenpräparats // *Fortschr Med.* 1988. Vol. 106(5). P. 96–100.
8. Thiel W., Borho B. The treatment of recent traumatic blood effusions of the knee joint // *Biol Ther.* 1994. Vol. 12(4). P. 242–248.
9. Thiel W., Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intraartikuläre Traumeel-N-Injektion // *Orthopädische Praxis.* 1991. Vol. 27(11). P. 721–725.
10. Böhmer D., Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled double-blind study // *Biol Ther.* 1992. Vol. 10(4). P. 290–300.
11. Arora S., Harris T., Scherer C. Clinical safety of a homeopathic preparation // *Biomed Ther.* 2000. Vol. 18(2). P. 222–225.
12. González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial // *Int J Clin Pract.* 2013. Vol. 67(10). P. 979–989; doi:10.1111/ijcp.12219.
13. Lozada C., del Río E., Reitberg D.P., Smith R., Moskowitz R.W. Risk-benefit of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee (OAK) (THU0441) // *Ann Rheum Dis.* 2015. Vol. 74(2). P. 4268; doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.426810.
14. Lozada C., del Río E., Reitberg D. et al. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee // *Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 66(suppl). P. 1266.
15. Zenner S., Metelmann H. Therapy experiences with a homeopathic ointment: Results of drug surveillance conducted on 3,422 patients // *Biol Ther.* 1994. Vol. 12(3). P. 204–211.
16. Zenner S., Metelmann H. Application possibilities of Traumeel S injection solution: Results of a multicentric drug monitoring trial conducted on 3,241 patients // *Biol Ther.* 1992. Vol. 10(4). P. 301–310.
17. Zenner S., Weiser M. Oral treatment of traumatic, inflammatory, and degenerative conditions with a homeopathic remedy // *Biomed Ther.* 1997. Vol. 15(1). P. 22–26.
18. Weiser M., Zenner S. Orale Therapie traumatischer, entzündlicher und degenerativer Affektionen mit einem Homöopathikum // *Biol Medizin.* 1996. Vol. 25(5). P. 211–216.
19. Ludwig J., Weiser M. Treating pediatric trauma with a homeopathic ointment // *J Biomed Ther.* 2001. Vol. 2(2). P. 8–11.
20. Birnesser H., Oberbaum M., Klein P., Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel S compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis // *J Musculoskelet Res.* 2004. Vol. 8(2 & 3). P. 119–128; doi:10.1142/S0218957704001284.
21. Schneider C., Schneider B., Hanisch J., van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study // *Complement Ther Med.* 2008. Vol. 16(1). P. 22–27; doi:10.1016/j.ctim.2007.04.004.
22. Schneider C., Klein P., Stolt P., Oberbaum M. A homeopathic ointment preparation compared with 1% diclofenac gel for acute symptomatic treatment of tendinopathy // *Explore (NY).* 2005. Vol. 1(6). P. 446–452; doi:10.1016/j.explore.2005.08.010.
23. Conforti A., Bertani S., Lussignoli S., Bellavite P. Wirkungen Antihomotoxischer Präparate auf akute und chronische Entzündungen // *Biol Medizin.* 1998. Vol. 27(2). P. 63–66.
24. Conforti A., Bertani S., Metelmann H. et al. Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation // *Biomed Ther.* 1997. Vol. 15(1). P. 28–31.
25. Enbergs H. The effect of selected potentiated suis organ preparations and Traumeel on phagocyte and lymphocyte activity // *Biomed Ther.* 1998. Vol. 16(2). P. 178–185.
26. Lussignoli S., Bertani S., Metelmann H. et al. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats // *Complement Ther Med.* 1999. Vol. 7(4). P. 225–230.
27. Heine H., Andr. F. On the anti-inflammatory mechanism of action of an antihomotoxic compound remedy [in German] // *Zeitschrift für Naturheilverfahren.* 2002. Vol. 43(2). P. 96–104.
28. Porozov S., Cahalon L., Weiser M. et al. Inhibition of IL-1 and TNF- secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel® S // *Clin Dev Immunol.* 2004. Vol. 11(2). P. 143–149; doi:10.1080/10446670410001722203.
29. Seilheimer B., Wierzbacz C., Gebhardt R. Influence of Traumeel on cultured chondrocytes and recombinant human matrix metalloproteinases: implications for chronic joint diseases // *Eur J Integr Med.* 2009. Vol. 1(4). P. 252–253.
30. St. Laurent G., Tackett M., McCaffrey T., Kapranov P. Deep sequencing transcriptome analysis of Traumeel therapeutic action in wound healing (THU0016) // *Ann Rheum Dis.* 2013. Vol. 72(3); doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.544.
31. Wolfarth B., González de Vega C., Kapranov P. et al. Inflammation in soft tissue disorders: the evidence and potential role for a natural multi-target medication // *Curr Med Res Opin.* 2013. Vol. 29(2). P. 1–2; doi:10.1185/03007995.2013.779874.
32. Speed C., González de Vega C. Treatment of musculo-skeletal inflammatory disorders using a clinically proven medication with a novel mechanism of action // *Ann Rheum Dis.* 2011. Vol. 70(3). P. 85.
33. Cesnulevicius K. The bioregulatory approach to work-related musculoskeletal disorders: using the multicomponent ultra low-dose medication Traumeel to target the multiple pathophysiological processes of the disease // *Altern Ther Health Med.* 2011. Vol. 17(2). P. 8–17.
34. Orchard J.W., Best T.M., Mueller-Wohlfahrt H.W. et al. The early management of muscle strains in the elite athlete: best practice in a world with a limited evidence basis // *Br J Sports Med.* 2008. Vol. 42(3). P. 158–159; doi:10.1136/bjsm.2008.046722.
35. González de Vega C., González J. A randomized, controlled, multicenter study on the effectiveness of Traumeel (ointment and gel) in terms of pain reduction and function improvement compared with diclofenac gel in acute ankle sprain // *Ann Rheum Dis.* 2012. Vol. 71(3). P. SAT0423.



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ
ОТДЕЛЕНИЕ



КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
ЛЕНИНГРАДСКОЙ
ОБЛАСТИ

Место проведения:

Бизнес-центр отеля «Парк Инн Пулковская»
(г. Санкт-Петербург, пл. Победы, д.1, ст. м. «Московская»)

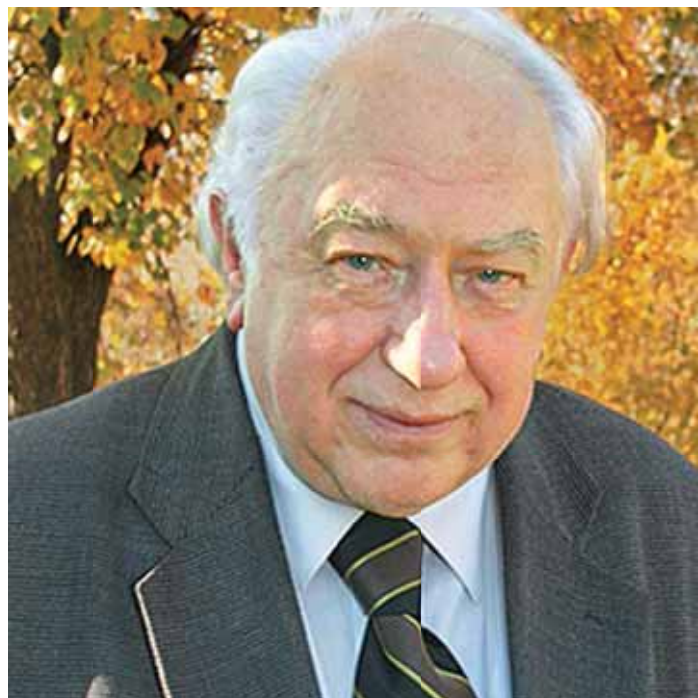
Время работы конференции:

1 марта с 09.00 до 18.00
2 марта с 09.00 до 18.00

Регистрация участников конференции:

1 марта с 8.30
2 марта с 8.30

1–2 МАРТА 2017 ГОДА



Х юбилейная Научно-практическая Конференция
**«Воронцовские чтения.
Санкт-Петербург — 2017»**

Посвящается памяти профессора Игоря Михайловича Воронцова

В рамках конференции планируется обсуждение актуальных вопросов современной педиатрии, а также проведение: Школы повышения квалификации врача-педиатра, Школы по детской пульмонологии (клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний дыхательной системы, редкие и наследственные заболевания органов дыхания у детей), Школы по аллергологии и иммунологии, Школы по детской кардиологии и ревматологии, Школы по нутрициологии и гастроэнтерологии, Школы по детской дерматологии, Школы по неотложной помощи. Новые стандарты оказания неотложной помощи детям, Школы по детской нефрологии, Школы по детским инфекционным болезням, Школы по неврологии, Молодежного интеллектуального клуба для студентов и молодых ученых

В рамках конференции реализуется модель последипломного образования для врачей в формате непрерывного медицинского образования (НМО)
Онлайн-регистрация, заявки на доклады, информация о конференции на сайте www.pediatriya-spb.ru

ВХОД СВОБОДНЫЙ

ЭРГОФЕРОН: ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

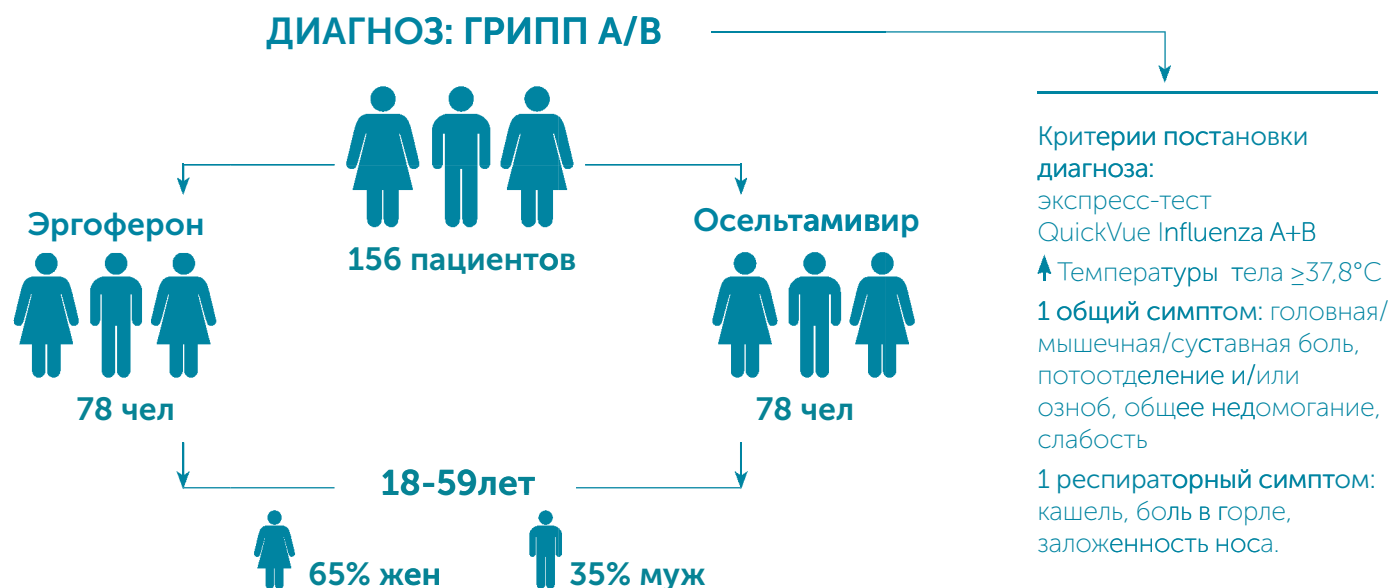
ЭРГОФЕРОН – ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ И ГРИППА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И АНТИГИСТАМИННЫМ ЭФФЕКТАМИ И ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ^{1,2}

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЭРГОФЕРОН В СРАВНЕНИИ С ОСЕЛЬТАМИВИРОМ В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ³

Исследователи: В. Рафальский, А. Аверьянов, Б. Барт, Е. Минина и соавт.



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ergoferon&Search=Search>

² <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>

³ Rafalsky V., Averyanov A., Bart B. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Diseases, 51 (2016) 47–55

ЭРГОФЕРОН: ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ЭРГОФЕРОН И ОСЕЛЬТАМИВИР СОПОСТАВИМЫ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

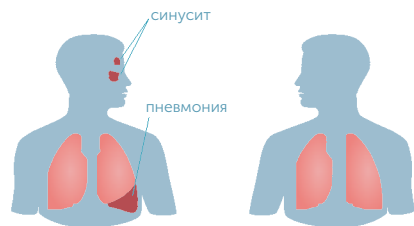
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ (РЕЗУЛЬТАТЫ РР АНАЛИЗА)	Эргоферон (N=75)	Осельтамивир (N=72)
Продолжительность лихорадки, дни, $p=0,002$	$2,1 \pm 1,4$	$2,3 \pm 1,6$
Продолжительность симптомов интоксикации, дни, $p=0,025$	$2,6 \pm 2,2$	$2,4 \pm 2,1$
Продолжительность респираторных симптомов, дни, $p=0,01$	$2,7 \pm 2,5$	$2,6 \pm 2,6$
Сроки разрешения всех симптомов гриппа, дни, $p=0,0003$	$2,6 \pm 2,3$	$2,5 \pm 2,2$



БЛАГОДАРЯ КОМПЛЕКСНОМУ ДЕЙСТВИЮ ЭРГОФЕРОНА: ПРОТИВОВИРУСНОМУ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОМУ И АНТИГИСТАМИННОМУ ЭФФЕКТАМ ОТСУТСТВОВАЛИ СЛУЧАИ УХУДШЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ ОСЛОЖНЕНИЙ, ТРЕБУЮЩИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЛИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ	Эргоферон	Осельтамивир
Число пациентов, требующих назначения антибактериальных препаратов	 0	2



ООО «НПФ»Материя Медика Холдинг» 127473, 3-й Самотечный пер., д. 9
+7 495 276-15-71, www.materiamedica.ru

Информация для специалистов. Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией

Все ли факторы риска ХОБЛ мы учитываем?

К.м.н. И.И. Баранова, профессор И.В. Лещенко

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Доказано, что риск развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) возникает при воздействии табачного дыма и профессиональных вредностей. Токсическое воздействие аэрополлютантов на организм человека характеризуется развитием оксидативного стресса, при этом основным источником антиоксидантов являются продукты питания. В 2015 г. китайские ученые провели метаанализ эпидемиологических исследований, посвященных распространенности ХОБЛ. Показана взаимосвязь между диетическими особенностями и риском развития ХОБЛ. В 2012 г. опубликованы результаты изучения метаболома в рамках исследования *The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE)*. Метаболиты, которые имели сильную корреляцию с маркерами кахексии, также коррелировали с маркерами системного воспаления. В исследованиях показано, что при недостаточном питании, при голодании повышается катаболизм белков с кратковременным повышением аминокислот с разветвленными цепями (*branched-chain amino acids – BCAA*) в сыворотке. Наиболее значимым у всех больных ХОБЛ является активное использование белка в метаболических процессах, при этом у пациентов с эмфиземой и кахексией происходит повышенная деградация белковых структур мышечной ткани. У больных с эмфиземой выявлялось нарушение синтеза креатинина и деградация глицина. У пациентов с высоким уровнем С-реактивного протеина, т. е. явлениями системного воспаления, также была повышена деградация мышечного протеина (3-метилгистидина) и утилизация BCAA.

Ключевые слова: ХОБЛ, факторы риска, метаболом, антиоксиданты, статус питания.

Для цитирования: Баранова И.И., Лещенко И.В. Все ли факторы риска ХОБЛ мы учитываем? // РМЖ. 2017. № 3. С. 200–205.

ABSTRACT

Do we consider all COPD risk factors?

Baranova I.I., Leshchenko I.V.

Ural State Medical University, Yekaterinburg

Proved risk factor of the development of COPD is exposure of smoke and occupational exposures. Toxic effects of air pollutions on the human body are characterized by the development of oxidative stress, with the main source of antioxidants are foods. In 2015, Chinese researchers conducted a meta-analysis of epidemiological studies devoted to the prevalence of COPD. They determined interrelation between dietary characteristics and the risk of developing COPD. In 2012, results of metabolome assessment in COPD patients in ECLIPSE study (*The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points*) were published. The metabolites, which have a strong correlation with markers of cachexia, also correlated with markers of systemic inflammation. The studies have shown that when there is insufficient use of food, fasting the catabolism of proteins increases with a short-term increase in branched-chain amino acids (BCAA) in serum. The most significant for all patients with COPD is protein active utilization in metabolic processes, while in patients with emphysema and cachexia degradation of muscle protein structures increased. Patients with emphysema detected violations creatinine synthesis and degradation of glycine. Patients with high levels of C-reactive protein, i.e. systemic inflammation phenomena has also been increased muscle protein degradation (3-methylhistidine) and utilization of BCAA.

Key words: COPD, risk factors metabolome, antioxidants, nutritional status.

For citation: Baranova I.I., Leshchenko I.V. Do we consider all COPD risk factors? // RMJ. 2017. № 3. P. 200–205.

Цель публикации: представить современные литературные данные о факторах риска хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), осветить малоизученные причины развития заболевания, которые могут быть триггерами начала болезни и влиять на ее течение.

Актуальность изучения факторов риска ХОБЛ

Распространенность ХОБЛ среди взрослого населения старше 40 лет достигает 10–15%. Одной из актуальных проблем ХОБЛ является ранняя диагностика, которая, безусловно, повышает эффективность лечения и профилак-

тики обострений. Воздействие табачного дыма и профессиональных вредностей – доказанный фактор риска возникновения и развития ХОБЛ [1], но не единственный.

Факторы риска ХОБЛ

За последние годы проведено множество исследований, которые заставляют задуматься о влиянии других факторов риска развития ХОБЛ, кроме табачного дыма и профессиональных вредностей. ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом дыхательных

путей на действие патогенных частиц или газов. В таблице 1 приведена классификация факторов риска ХОБЛ по их значимости [2].

Эпидемиологические исследования показали, что воздействие аэрополлютантов влияет на рост сердечно-сосудистых и легочных заболеваний и повышает смертность [3]. Токсическое воздействие аэрополлютантов на организм человека характеризуется развитием оксидативного стресса, поскольку происходят активация воспалительного ответа и образование цитокинов [4, 5].

Токсичность частиц повышается при дисбалансе биологических прооксидантных и антиоксидантных процессов [6], которые либо усиливают воздействие оксидантов, либо повышают эффективность антиоксидантной защиты [7]. Наиболее важным источником антиоксидантов для человека являются продукты питания, но пока недостаточно исследований, свидетельствующих, что определенная диета может усилить антиоксидантную защиту от воздействия аэрополлютантов. Однако короткие рандомизированные исследования все же показывают, что антиоксидантные витамины и ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты могут защитить от острого развития оксидативного стресса при воздействии аэрополлютантов [8].

Роль нутритивного статуса в системном воспалении

Известно, что дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами играет существенную роль в патогенезе ХОБЛ, а сигаретный дым содержит оксиданты, которые, способствуя образованию свободных радикалов кислорода, повреждают клеточные липиды, протеины и нуклеиновые кислоты [9]. Свободные радикалы участвуют в патогенезе ХОБЛ благодаря своей способности индуцировать оксидативную инактивацию антипротеиназ, повреждать ткань, разрушать нейтрофилы и запускать синтез медиаторов воспаления. Установлено, что 15–20% курящих болеют ХОБЛ, и только разница в количестве употребляемых сигарет не может объяснить наблюдаемые международные различия в смертности от ХОБЛ [10]. В то время как индивидуальная восприимчивость у курильщиков почти наверняка имеет генетический компонент, недавние исследова-

ния установили защитные эффекты некоторых пищевых антиоксидантных витаминов и сопутствующих факторов.

В 2015 г. китайские ученые провели метаанализ эпидемиологических исследований, посвященных распространенности ХОБЛ (размещенных в электронных базах MEDLINE и EBSCO с января 1990 г. по июнь 2015 г.). В метаанализе акцент сделан на такие ключевые слова, как диета, диетический паттерн, диетические привычки, пищевой паттерн, ХОБЛ. Авторы проанализировали 427 исследований, из них 13 соответствовали критериям включения в метаанализ, т. е. содержали данные о взаимосвязи диетических паттернов питания и риска развития ХОБЛ. Показана взаимосвязь между особенностями питания и риском развития ХОБЛ. Анализ исследований свидетельствует, что здоровая диета, включающая большое количество овощей, фруктов, диетических волокон, рыбы, способна снижать риск развития ХОБЛ, а употребление копченого и красного мяса, десертов, очищенного зерна является потенциальным риском развития этого заболевания [11].

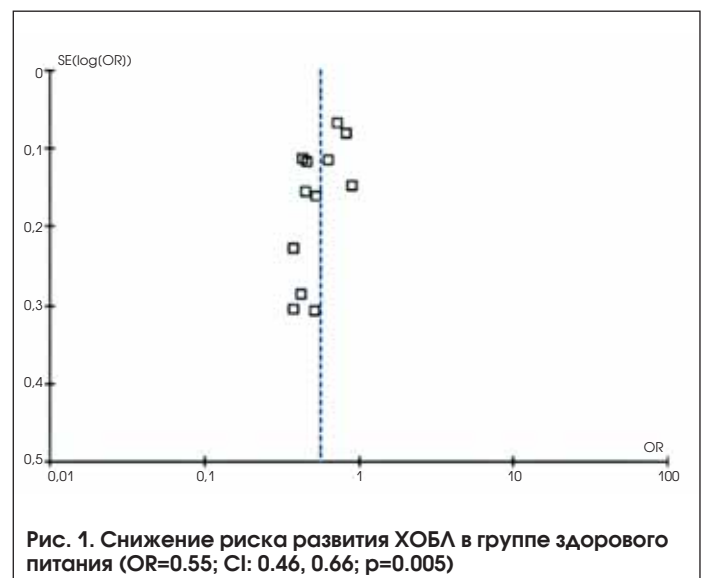
Взаимосвязь между паттерном здоровой диеты и риском развития ХОБЛ, отражающая результаты метаанализа с использованием модели случайной статистической выборки, представлена на рисунке 1. Получены достоверные данные о снижении риска ХОБЛ при высокой приверженности к здоровой пище в сравнении с рационом, включающим здоровую пищу в минимальном объеме.

«Нездоровая» (западная) модель питания характеризуется высоким потреблением всех видов красного и переработанного мяса, очищенного зерна, сладостей, десертов и картофеля фри. На рисунке 2 показана взаимосвязь между западной диетой и риском развития ХОБЛ. Риск развития ХОБЛ выше при использовании западной модели питания.

Результаты метаанализа свидетельствуют, что диетический паттерн является важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Потенциальный защитный эффект овощей и фруктов, возможно, связан с высокой концентрацией антиоксидантов (например, витаминов С, Е и других каротиноидов), а также витамина А. [12]. В других исследованиях авторы предполагают, что витамин Е не только защищает полиненасыщенные жирные кислоты в клеточных мембранах от оксидативного повреждения, но и представляет основную антиоксидантную защиту мембран [13]. При детальной оценке было показано, что повышенное употреб-

Таблица 1. Классификация факторов риска хронической обструктивной болезни легких по их значимости

Вероятность значения факторов	Внешние факторы	Внутренние факторы
Установленная	Курение. Профессиональные вредности (кадмий, кремний)	Дефицит α -1-антитрипсина
Высокая	Загрязнение окружающего воздуха (особенно SO_2 , NO_2 , O_3). Другие профессиональные вредности. Бедность, низкое социально-экономическое положение. Пассивное курение в детском возрасте	Недоношенность. Высокий уровень иммуноглобулина Е. Бронхиальная гиперреактивность. Семейный характер заболевания
Возможная	Аденовирусная инфекция. Дефицит витамина С	Генетическая предрасположенность (группа крови А (II), отсутствие иммуноглобулина А)



ление диетических волокон ассоциируется со снижением риска ХОБЛ [14].

Хотя механизм взаимосвязи между типом питания и риском ХОБЛ неясен, можно предположить, что значение пищевых волокон связано с их противовоспалительным и антиоксидантным действием [15]. Более ранние исследования показывали, что употребление диетических волокон снижает уровень С-реактивного протеина (СРП) [16]. Кроме того, диетические волокна могут модулировать воспаление путем замедления всасывания глюкозы, снижая окисление липидов, или повышая продукцию противовоспалительных цитокинов и оказывая влияние на формирование кишечной флоры [17]. Более того, некоторые исследования показали, что пищевые волокна, особенно водорастворимые (получаемые преимущественно из фруктов и овощей), также могут замедлить абсорбцию крахмала, при этом снижая сахарную нагрузку и, следовательно, предотвращая гиперинсулинемию [18], которая, в свою очередь, повышает риск развития ХОБЛ [19]. «Нездоровая» западная диета способствует повышению риска развития ХОБЛ. Это заключение соответствует более ранним данным, которые свидетельствуют, что употребление красного переработанного мяса связано с повышенным риском ХОБЛ [20]. Этому есть несколько возможных объяснений. Во-первых, копченое или жареное мясо часто содержит большое количество нитратов, нитритов и нитрозаминов. Нитриты образуют реактивные нитрогенные соединения, которые могут усиливать воспалительный процесс в дыхательных путях и легочной паренхиме, вызывая повреждение ДНК, ингибируя митохондриальное дыхание, вызывая выработку нитротирозина и NO-зависимого оксидативного стресса, прогрессирование повреждения легочной функции [21]. Во-вторых, некоторые продукты (определенные зерновые, десерты) имеют высокий гликемический индекс. Предыдущие исследования показали, что гипергликемия связана с нарушением легочной функции, которая является основным критерием ХОБЛ [22]. Результаты исследований подчеркивают важность изменения диеты для первичной профилактики ХОБЛ. Сегодня быстро меняются привычки в питании во всем мире, при этом распространенность неинфекционных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, сахарный диабет – болезней, которые связаны с питанием, быстро растет. Это

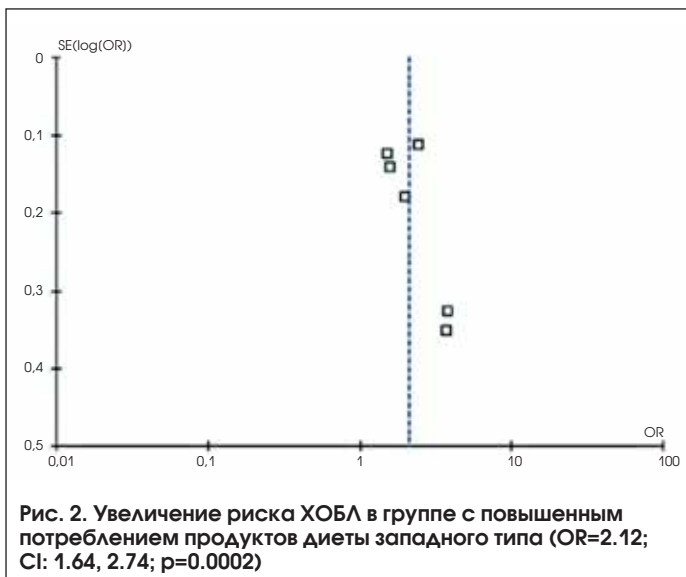
диктует необходимость дальнейших исследований зависимости неинфекционных заболеваний от различных паттернов питания.

Фенотипы ХОБЛ и биомаркеры воспаления

В классификации G.F. Filley et al. (1968) больные с тяжелыми проявлениями ХОБЛ делятся на «розовых пыхтельщиков» (эмфизематозный фенотип) и «синюшных отечников» (бронхитический фенотип). В 2014 г. А.М. Schols et al. (публикация в журнале Европейского респираторного общества) дополнили классификацию характеристикой сопутствующих патологий и описанием системных проявлений ХОБЛ [23]. Выделены 3 метаболических фенотипа ХОБЛ, при которых (эпигенетические, легочные факторы и образ жизни отражаются на структуре мышечной, костной и жировой ткани пациента с ХОБЛ. Эти фенотипы предполагают оценку функциональных возможностей и кардиоваскулярного риска, а также дифференцированный, персонализированный подход к выбору терапии. Фенотип с кахексией часто связан с эмфиземой, гиперинфляцией, потерей скелетной мышечной массы, изменением структуры мышц, остеопорозом и уменьшением жировой массы. Фенотип с ожирением связан с хроническим бронхитом, увеличением подкожного и висцерального жира, ригидностью артерий и повышением кардиоваскулярного риска. Фенотип с саркопенией и скрытым ожирением характеризуется уменьшением мышечной массы, изменением структуры мышечной ткани, функциональными нарушениями, увеличением жировой ткани, ригидностью сосудов и повышенным кардиоваскулярным риском [24].

В 2015 г. по результатам известного 3-летнего обсервационного исследования The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) был сделан кластерный анализ с целью определения фенотипов ХОБЛ (2164 пациента с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 80% от должного значения). Деление на кластеры осуществлялось с использованием таких показателей, как $ОФВ_1$, индекс массы тела (ИМТ), уровень одышки, число лейкоцитов в периферической крови, уровень фибриногена. В результате выделено 5 подгрупп пациентов с ХОБЛ с различными клиническими проявлениями и прогнозом заболевания:

- кластер А («среднетяжелые относительно стабильные») – больные с наилучшими показателями функции внешнего дыхания (ФВД) (среднее значение $ОФВ_1$ 55%) и наименьшим числом обострений за 3 года;
- кластер В («функциональная эмфизема») – пациенты с промежуточными значениями $ОФВ_1$, умеренной эмфиземой и низким уровнем биомаркеров. В этой группе наблюдалось наиболее выраженное прогрессирование эмфиземы, но наилучшая выживаемость в сравнении с другими подгруппами, кроме кластера А;
- кластер С («системное воспаление с сопутствующей патологией») – пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями, выраженным системным воспалением и худшим прогнозом по выживаемости среди всех фенотипов;
- кластер D («эмфизема с частыми обострениями») – пациенты с низкими показателями ФВД (среднее значение $ОФВ_1$ 38%), выраженной эмфиземой и частыми обострениями;
- кластер Е («смешанный») – наиболее гетерогенная группа, самая большая по численности ($n=1117$) [25]. ХОБЛ характеризуется как гетерогенное заболевание с



различными проявлениями, которые включают системное воспаление, мышечную дисфункцию и кардиоваскулярные заболевания [26]. Основой для постановки диагноза ХОБЛ являются спирометрические показатели, в частности модифицированный индекс Тиффно менее 70% от должного значения и ОФВ₁, который используется для определения степени тяжести ХОБЛ. Как обструктивные нарушения, так и другие проявления ХОБЛ являются результатом системного воспалительного процесса, поэтому особое значение имеет изучение биомаркеров, которые отражают патогенетические процессы, лежащие в основе формирования разных фенотипов ХОБЛ, и, возможно, ответ на терапию [27].

Для выявления значения различных продуктов обмена в развитии болезни необходимо изучать метаболиты больных ХОБЛ. Метаболом представляет собой совокупность всех низкомолекулярных метаболитов с массой <1500 Da, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме в целом [28]. В 2012 г. опубликованы результаты изучения метаболома в рамках исследования ECLIPSE. У пациентов с ХОБЛ и соответствующих им по полу, возрасту и статусу курения лиц контрольной группы (всего n=244) проводился анализ сыворотки крови с помощью протонного ядерно-магнитного резонанса. Для подтверждения полученных результатов использовалась жидкая хроматография и tandemная масс-спектрометрия. Контрольная группа составила 66 человек, группа с ХОБЛ II стадии – 70 человек, III стадии – 64 человека и IV стадии – 44 человека.

Особое внимание было направлено на определение изменений состава аминокислот в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ, причем исследовалась сыворотка только у быв-

ших курильщиков, чтобы исключить влияние активного табакокурения на метаболит. Метаболические показатели пациентов с ХОБЛ сравнивались с данными курильщиков, бывших курильщиков и никогда не куривших здоровых лиц. У пациентов с ХОБЛ в данной группе, кроме диагноза ХОБЛ, учитывалось наличие и отсутствие эмфиземы. Метаболический профиль всех пациентов с ХОБЛ в сравнении с контрольной группой свидетельствовал о недостаточном поступлении с пищей определенных компонентов. Результаты исследования показали снижение липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и хиломикрон в сыворотке крови, повышенное содержание кетонов как альтернативного источника энергии (3-гидроксибутират) и снижение ацетилированных гликопротеинов, которые являются продуктами белкового синтеза.

У всех больных с ХОБЛ был повышен уровень сывороточного метилглутамина – аминокислоты, которая образуется при построении мышечного белка, это предполагает повышенную деградацию мышечного актина и миозина [29] даже у больных без клинических признаков кахексии. У больных с ХОБЛ крайне тяжелой степени (IV стадии по GOLD) значительно повышается деградация мышечных протеинов (3-метилглутамина) и утилизация аминокислот с разветвленными боковыми цепями (branched-chain amino acids, BCAA) как альтернативный источник энергии для мышц и жировой ткани. Также у этих пациентов в сравнении с контрольной группой снижалось содержание 3-гидроксиизобутирата, изобутирата ЛПВП. У больных с эмфиземой выявлялось нарушение синтеза креатинина и деградация глицина. У пациентов с высоким уровнем СРП, т. е. явлениями системного

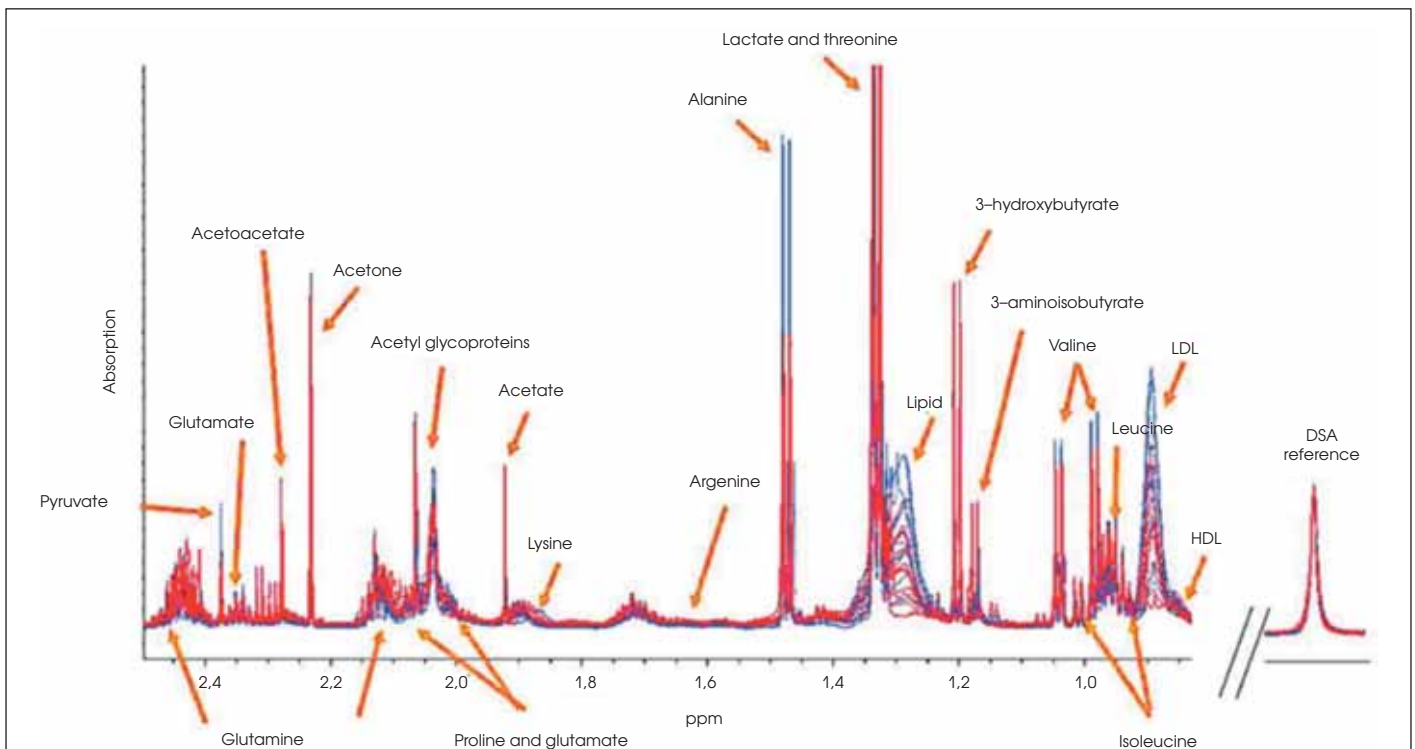


Рис. 3. Парциальный 700 МГц ¹H спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) у пациентов IV стадии (по GOLD) (красный цвет) по сравнению с контрольной группой (синий цвет). Отдельные компоненты в спектрах определялись с использованием дополнительных, более детальных исследований по ЯМР (двумерные (2D) ЯМР): корреляционная спектроскопия, общая корреляционная спектроскопия, гетероядерная одноквантовая корреляция и гетероядерная многоквантовая корреляция. LDL – липопротеины низкой плотности (low-density lipoproteins); HDL – липопротеины высокой плотности (high-density lipoproteins), DSA – трифторацетат 4,4-диметил-4-силапентан-1-аммония (4,4-dimethyl-4-silapentane-1-ammonium trifluoroacetate) [27]

воспаления, также была повышена деградация мышечного протеина (3-метилгистидина) и утилизация BCAA (рис. 3, табл. 2).

Скелетная мускулатура непрерывно обеспечивается BCAA из сыворотки крови, тем самым происходит регуляция обмена протеинов и уровня глюкозы в организме. Она

Таблица 2. Метаболиты больных с ХОБЛ разной градации в сравнении с контрольной группой

Метаболические цепи	Метаболит	Все пациенты в сравнении с контролем	GOLD III пациенты в сравнении с контролем	GOLD IV пациенты в сравнении с контролем	Пациенты с эмфиземой в сравнении с пациентами без эмфиземы
Катаболизм мышечного белка	3-methylhistidine	37**	43.2**	53.5**	34.5*
Метаболизм липидов	HDL			-15.4*	-12.3*
	LDL/VLDL	-31*		-31.5*	-28.3*
	Polyunsaturated lipid	-24.2*		-26.8*	-21.7*
	Monoglyceride				-11.5*
	Glycerol			-20.1*	-24.6*
Кетоновые тела	3-hydroxybutyrate	15.3**	20.3**	26.6**	17.1*
	Acetoacetate	25.9*	42.2		
Деградация BCAA	3-hydroxyisobutyrate			-17*	-15.4*
	Isobutyrate			-14.5*	
	Isoleucine			-16.1*	-11.3*
	Leucine				-10.9*
	Valine			-24.9*	-12.3*

Примечание. Данные представлены в виде процента положительного или отрицательного среднего кратного изменения. BCAA – аминокислоты с разветвленной цепью (branched-chain amino acids); HDL – липопротеины высокой плотности (High density lipoproteins); ЛПНП – липопротеины низкой плотности (low-density lipoproteins); VLDL – липопротеины очень низкой плотности (very low-density lipoproteins). Т-тест – пороговые значения p соответствующих α ; 0,05; 0,1 и 0,15 для каждой группы: GOLD III, мужчины и женщины: $p < 0,0013$, $p < 0,0048$ и $p = 0,0075$ соответственно; пациенты GOLD IV, мужчины и женщины: $p < 0,0031$, $p < 0,011$ и $p = 0,0335$ соответственно; все пациенты с ХОБЛ (GOLD II, III, IV и мужского и женского пола): $p < 0,0013$, $p < 0,0151$ и $p = 0,0266$ соответственно; в сочетании GOLD III и IV, мужчины и женщины по сравнению с контрольной группой: $p < 0,0027$, $p < 0,0110$ и $p = 0,0250$. *Вероятность ложного обнаружения (false discovery rate – FDR) $< 0,10$; **FDR $< 0,05$ [27]

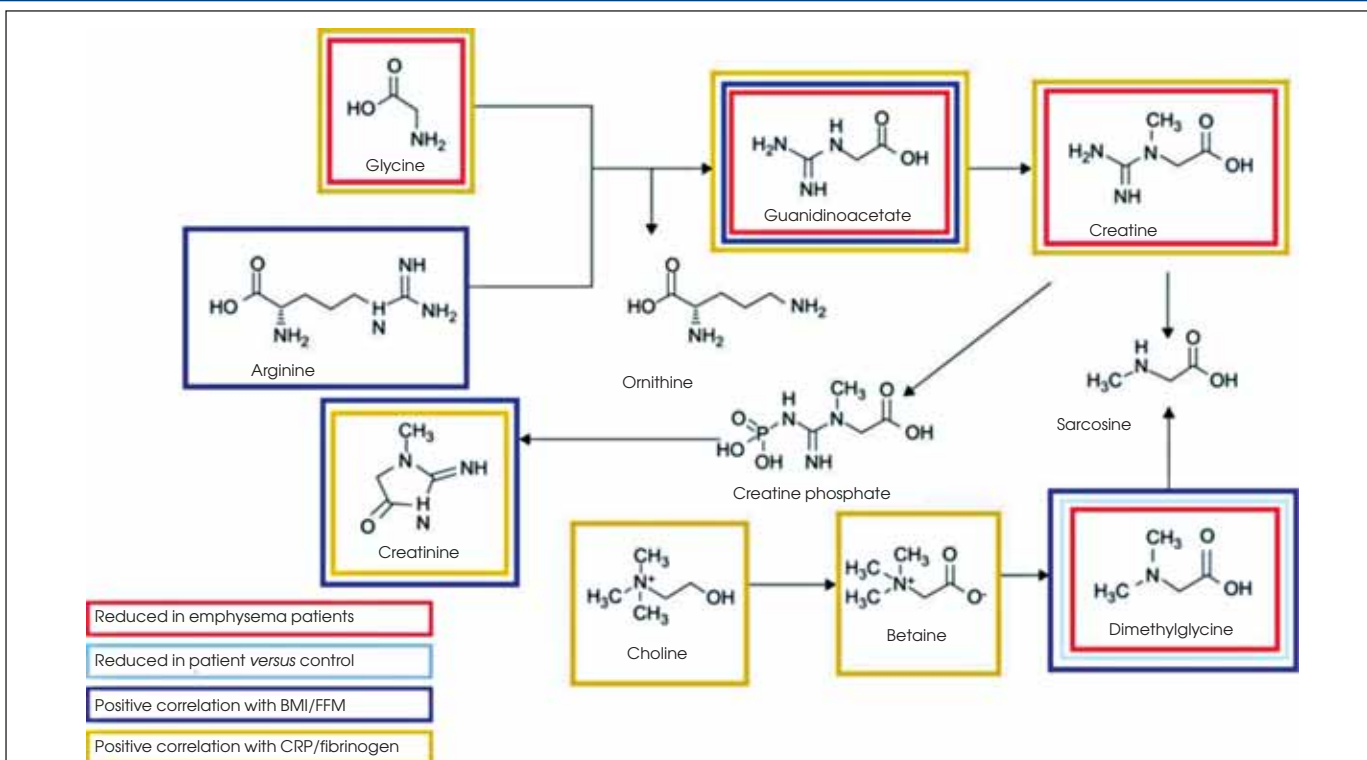


Рис. 4. Биосинтез креатинина и деградация глицина

Каждая стрелка представляет собой один шаг биохимической цепочки. BMI (body mass index) – ИМТ; FFM – обезжиренная масса (fat free mass); CRP – С-реактивный протеин. В красной рамке – метаболиты, которых не хватает у больных с эмфиземой; в голубой рамке – метаболиты, концентрация которых снижается у всех больных с ХОБЛ в сравнении с контрольной группой; в синей рамке – вещества, концентрация которых имеет положительную корреляцию с BMI/FFM; в желтой рамке – положительная корреляция с CRP/фибриногеном [27].

продуцирует 90% общего глутамина [30], который, в свою очередь, является источником для пролиферации иммунореактивных клеток [31]. В период голодания мышечный протеолиз и переаминирование ВСАА обеспечивают поступление молекул углерода для глюконеогенеза. У пациентов с кахексией повышен уровень глюконеогенеза, который не блокируется поступлением глюкозы [32]. В исследовании ECLIPSE получена корреляция между уровнем ВСАА и ИМТ. Таким образом, изменение уровня ВСАА может быть проявлением физиологического ответа на снижение массы тела.

Приблизительно 25% пациентов с ХОБЛ страдают кахексией, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [33]. Кахексия характеризуется снижением уровня ВСАА в организме вследствие часто возникающей анорексии у больных с ХОБЛ и недостаточного употребления белковой пищи, что сопровождается повышенным окислением ВСАА и глюконеогенезом. Происходит деградация белка для повышения уровня ВСАА в сыворотке, при этом образуются глюкогенные аминокислоты, которые участвуют в глюконеогенезе. В исследовании ECLIPSE метаболиты, которые имели сильную корреляцию с маркерами кахексии, также коррелировали с маркерами системного воспаления. В исследованиях показано, что при недостаточном употреблении пищи, при голодании повышается катаболизм белков с кратковременным повышением ВСАА в сыворотке [34]. Через несколько недель уровень деградации мышечного белка снижается, а следовательно, снижается уровень ВСАА в сыворотке, при этом повышается продукция кетоновых тел. Изучение метаболома больных с ХОБЛ демонстрирует повышение кетоновых тел и снижение ВСАА, а у пациентов с эмфиземой также снижалось содержание креатинина сыворотки, глицина, гуанидина ацетата и диметилглицина (рис. 4).

Согласно полученным данным высказывается предположение, что у больных с ХОБЛ снижается функциональная активность митохондрий скелетных мышц. Это соответствует результатам других исследований, которые свидетельствуют, что уже на ранних стадиях ХОБЛ нарушается цепь переноса электронов в митохондриях скелетных мышц и происходит избыточное образование активных форм кислорода [35].

В исследовании показано, что изучение метаболома у пациентов с ХОБЛ дает дополнительную информацию о фенотипах ХОБЛ, поскольку метаболические факторы влияют как на функцию легких, так и на системные проявления заболевания. Наиболее значимым у всех больных с ХОБЛ является активное использование белка в метаболических процессах, при этом у пациентов с эмфиземой и кахексией усиливается деградация белковых структур мышечной ткани. Сниженный ИМТ у больных коррелирует с недостаточным питанием, при этом в митохондриях происходит нарушение окислительных процессов, что подтверждается корреляцией повышенного образования кетоновых тел и клинических параметров. Комбинации таких метаболитов, как ВСАА, метилгистидин, фенилаланин, ацетилированный гликопротеин, 3-гидроксипируват и т. д., в дальнейшем могут дать возможность стратифицировать больных с ХОБЛ по уровню белкового обмена, функционального состояния митохондрий и статусу питания [27].

Таким образом, современные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей метаболических процессов, оказывающих влияние на формирование фенотипов болезни у больных ХОБЛ. Метаболиты могут являться дополнительными маркерами разви-

тия ХОБЛ, его различных клинических проявлений, которые необходимо учитывать при выборе базисной терапии.

Литература

1. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study // *Lancet* 2007. Vol. 370. P. 741–750.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2016. www.goldcopd.com.
3. Brunekreef B., Holgate S.T. Air pollution and health // *Lancet* 2002; Vol. 360. P. 1233–1242.
4. Nel A. Atmosphere. Air pollution-related illness: effects of particles // *Science* 2005; Vol. 308. P. 804–806.
5. Schlesinger R.B., Kunz N., Hidy G.M. et al. The health relevance of ambient particulate matter characteristics: coherence of toxicological and epidemiological inferences // *Inhal Toxicol* 2006. Vol. 18. P. 95–125.
6. Cross C.E., Valacchi G., Schock B. et al. Environmental oxidant pollutant effects on biologic systems: a focus on micronutrient antioxidant-oxidant interactions // *Am J Respir Crit Care Med* 2002. Vol. 66. Suppl. 12. P. 44–50.
7. Bowler R.P., Crapo J.D. Oxidative stress in allergic respiratory diseases // *J Allergy Clin Immunol* 2002. Vol. 110. P. 349–356.
8. Grievink L., Smit H.A., Brunekreef B. Anti-oxidants and air pollution in relation to indicators of asthma and COPD: a review of the current evidence // *Clin Exp Allergy* 2000. Vol. 30. P. 1344–1354.
9. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD // *Chest*, 2000. Vol. 117. Vol. 303. P. 17.
10. Brown C.A., Crombie I.K., Tunstall-Pedoe H. Failure of cigarette smoking to explain international differences in mortality from chronic obstructive pulmonary disease // *J Epidemiol Community Health*. 1994. Vol. 48. P. 134–139.
11. Caballero A., Torres-Duque C.A., Jaramillo C. et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study) // *Chest* 2002. Vol. 3(2). P. 343–349.
12. Kanervisto M., Vasankari T., Laitinen T. et al. Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases // *Respir Med* 2002. Vol. 105(8). P. 1140–1146.
13. Harik-Khan R.I., Fleg J.L., Wise R.A. Body mass index and the risk of COPD // *Chest* 2002. Vol. 121(2). P. 370–376.
14. Lamprecht B., Schirnhöfer L., Kaiser B. et al. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study // *Respir Med* 2008. Vol. 102(12). P. 1833–1838.
15. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // *Lancet* 2007. Vol. 370(9589). P. 741–750.
16. Eisner M.D. Indoor air, passive smoking, and COPD // *Am J Respir Crit Care Med* 2007. Vol. 176(5). P. 426–427.
17. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // *Lancet* 2009. Vol. 374(9691). P. 733–743.
18. Pasipanodya J.G., Miller T.L., Vecino M. et al. Pulmonary impairment after tuberculosis // *Chest* 2007. Vol. 131(6). P. 1817–1824.
19. Hnizdo E., Singh T., Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment // *Thorax* 2000. Vol. 55(1). P. 32–38.
20. Lee Y.K., Nam H.S., Chuang L.H. et al. South Korean time trade-off values for EQ-5D health states: modeling with observed values for 101 health states // *Value Health* 2009. Vol. 12(8). P. 1187–1193.
21. Elkington P.T., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology // *Thorax*. 2006. Vol. 61(3). P. 259–266.
22. Kim S.H., Oh Y.M., Jo M.W. Health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients in Korea // *Health Qual Life Outcomes* 2014. Vol. 12. P. 57.
23. Schols A.M., Ferreira I.M., Franssen F.M. et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement // *European Respiratory Journal* 2014. Vol. 44. P. 1504–1520.
24. Watz H., Mailänder C., Baier M., Kirsten A. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study) *BMC Pulm. Med* 2016. Vol. 16(1). P. 95.
25. Barker B.L., Christopher E. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease // *Clinical Science* 2013. Vol. 124. P. 371–387.
26. Agustí A., Calverley P.M.A., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // *Respir Res* 2010. Vol. 11. P. 122–136.
27. Baljit K., John H.R., Paul A. S. et al. Metabolic profiling detects biomarkers of protein degradation in COPD patients // *Eur Respir J* 2012. Vol. 40. P. 345–355.
28. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy // *Diseases of the Colon & Rectum* 2009. Vol. 52(3). P. 520–525.
29. Young V.R., Munro H.N. Nt-methylhistidine (3-methylhistidine) and muscle protein turnover: an overview // *Fed Proc* 1978. Vol. 37. P. 2291–2300.
30. Layman D.L., Walker D.A. Branched chain amino acids: metabolism, physiological function and application // *J Nutrition* 2006. Vol. 136. P. 319.
31. Newsholme E., Leech T. et al. *Functional Biochemistry in Health and Disease* // Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 2010. P. 485–507.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016)

Профессор А.А. Визель, к.м.н И.Ю. Визель

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Представлены основные положения выступлений и тезисов Международной конференции Американского торакального общества (ATS), прошедшей в Сан-Франциско в мае 2016 г. Этиология саркоидоза остается неизвестной. Потенциальными триггерами могут быть микобактерии туберкулеза и пропионовокислые бактерии, но нет никаких доказательств того, что патобиология саркоидоза как-то связана с активным инфекционным процессом. Это не инфекционный процесс, а иммунный ответ на антиген. Обсуждалось клиническое исследование CLEAR, в котором антимикобактериальная терапия приводила к улучшению функции легких и влияла на саркоидоз кожи. Основная тенденция фундаментальных исследований – поиск мишени для разработки новых видов терапии, среди которых – амилоид А сыворотки крови. Совершенствуются методы малоинвазивной эндоскопической диагностики, доказана значимость позитронно-эмиссионной томографии даже при IV стадии процесса. Все авторы указывали на высокую информативность оценки диффузионной способности легких при саркоидозе. Существующие виды лечения саркоидоза имеют недостаточную доказательную базу, направлены на следствие, а не на причину гранулематозного воспаления. Также остается недоказанным влияние существующих методов лечения на развитие фиброза. Значимым осложнением саркоидоза признана легочная гипертензия, но ее оптимальной терапии при саркоидозе пока не разработано. Системные глюкокортикостероиды продолжают широко использоваться и в значительном числе случаев дают быстрый положительный ответ, но не гарантируют последующего стабильного течения, и, по данным ряда авторов, увеличивают вероятность рецидивирующего течения. Обсуждается вопрос об альтернативной стартовой терапии, в частности с применением метотрексата, азатиоприна, пентоксифиллина, таргетной терапии. Принципиально новых методов терапии пока не предложено.

Ключевые слова: саркоидоз, этиология, патогенез, лечение, фиброз, легочная гипертензия.

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016) // РМЖ. 2017. № 3. С. 206–210.

ABSTRACT

Sarcoidosis in oral presentations and publications of annual conference of American thoracic society (ATS 2016)

Vizel A.A., Vizel I.Yu.

Kazan State Medical University

We presented the main data from oral presentations and abstracts of International Conference of the American Thoracic Society (ATS), held in San Francisco in May 2016. They were as follows. Etiology of sarcoidosis remains unknown. Potential triggers can be a variety of bacteria, but there is no evidence that pathobiology of sarcoidosis somehow connected with active infectious process. It is not infectious, but immune response to the antigen. CLEAR clinical trial was discussed, in which antimycobacterial therapy is associated with improved absolute FVC, as well as significant reductions in chronic cutaneous sarcoidosis lesion diameter compared with placebo. The main trend of fundamental research was to find targets for the development of new therapies, among which was serum amyloid A. Improved methods of minimally invasive endoscopic diagnostics, proved the significance of PET even when at IV stage of the process. Existing treatments for sarcoidosis have insufficient evidence. They are aimed at the investigation and not to cause of granulomatous inflammation. Remains unproven influence existing treatments on the development of fibrosis. A significant complication of sarcoidosis pulmonary hypertension (PH) is recognized, but the optimal therapy for PH in sarcoidosis is not yet developed. Corticosteroids are usually effective for all forms of sarcoidosis, and they work quickly. Their application does not guarantee subsequent stable current, and, according to some authors, increase the likelihood of relapse. The Conference discusses the alternative starting therapy, particularly using methotrexate, azathioprine, pentoxifylline, target therapy. Discuss alternative start therapy, particularly using methotrexate, azathioprine, Pentoxifylline, targeted therapies. The opinion on alternative starting therapy, in particular methotrexate, azathioprine, пентоксифиллин, target therapy is expressed. Innovative therapies not yet proposed.

Key words: sarcoidosis, etiology, pathogenesis, treatment, fibrosis, pulmonary hypertension.

For citation: Vizel A.A., Vizel I.Yu. Sarcoidosis in oral presentations and publications of annual conference of American thoracic society (ATS 2016) // РМЖ. 2017. № 3. P. 206–210.

В Российской Федерации в настоящее время идет процесс обновления и совершенствования клинических рекомендаций. Эксперты Российского респираторного общества в 2014 г. подготовили согласительные клинические рекомендации по

диагностике и лечению саркоидоза – эпителиоидноклеточного гранулематоза неизвестной этиологии. Для подготовки новой редакции важно обобщение информации, которую представляет ограниченный круг специалистов, занимающихся этой проблемой. Такие обобщения мы пуб-

ликовали ранее по итогам ежегодных конгрессов и съездов [1–3]. К настоящему моменту последняя информация по саркоидозу была представлена на ежегодной Международной конференции Американского торакального общества (ATS, Сан-Франциско, май 2016). Тезисы этой конференции опубликованы в одном из центральных медицинских журналов США [4].

В ходе ежегодной Международной конференции ATS на симпозиуме «Ключевые соображения по лечению саркоидоза» Дэвид Моллер (D.R. Moller, США) посвятил свое выступление этиологии и иммунопатогенезу саркоидоза. Он представил хорошо знакомую схему, в которой в качестве причины, триггера выступает некий антиген (микроб? органический или неорганический агент?), который поглощается макрофагом, презентующим этот антиген. Важную роль играет генетически предопределенная восприимчивость к этому антигену. Дальнейший воспалительный процесс, спровоцированный антигеном, связан с олигоклональной экспансией $\alpha\beta$ + CD4+ T клеток, поляризацией иммунитета организма в сторону Th1 (Th17/Th17.1). При участии фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерферона-гамма (ИНФ- γ) происходит образование эпителиоидноклеточной гранулемы. Завершается процесс либо рассасыванием гранулемы, либо формированием фиброза. Автор отметил, что в пользу поляризации в сторону Th1-клеточного иммунного ответа свидетельствуют многие исследования иммунологов, повышение уровня интерлейкинов ИЛ12 и ИЛ18. При саркоидозе повышена экспрессия клеток Th17+ ИЛ17 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и лимфатических узлах, а при синдроме Лёфгрена экспрессия гена ИЛ17 снижена по сравнению с таковой у здоровых людей. Он подчеркнул, что саркоидоз – это болезнь, которой управляют ИНФ- γ и клетки Th1 и Th17. Одновременно при саркоидозе имеет место дефицит регуляторных T-клеток, снижение FoxP3+ клеток и снижение экспрессии FoxP3 в жидкости БАЛ. D. Moller представил результаты исследования *in vitro*, в которых ингаляции вазоактивного интестинального пептида приводили к снижению уровня ФНО- α , конвертации наивных CD4+ T-клеток в T-регуляторные клетки CD4+, CD25+, FoxP3+, локальному увеличению количества T-регуляторных клеток. Ингаляции вазоактивного интестинального пептида хорошо переносятся.

Докладчик напомнил о работах, в которых потенциальная роль микробных триггеров саркоидоза доказана для микобактерии туберкулеза и пропионовых кислотных бактерий (вызывающих угри). В то же время он отметил, что нет никаких доказательств того, что патобиология саркоидоза как-то связана с активным инфекционным процессом либо с реактивацией туберкулеза или какой-либо иной инфекцией в любом месте проявления болезни, несмотря на применение системных глюкокортикостероидов (сГКС), иммуносупрессоров или подавления ФНО- α . Однако в исследовании CLEAR, проведенном в 2015 г., антимикобактериальная терапия приводила к улучшению функции легких и влияла на саркоидоз кожи, а антибиотики, активные в отношении *Propionibacterium acnes*, у небольшой части больных саркоидозом уменьшали кожные изменения. Автор отметил, что неизвестно, с чем связаны эти эффекты – с иммуномодулирующей или антибактериальной активностью этих препаратов? Если не активная инфекция, то что определяет исход хронически текущего саркоидоза после воздействия микробного триггера или фактора

окружающей среды? Возможно, объяснение кроется в генетических факторах, специфике антигена окружающей среды, аутоиммунных процессах, врожденных свойствах иммунитета. Доказательств того, что саркоидоз является аутоиммунным процессом, не существует. Зеркалом общей патобиологической реакции при саркоидозе докладчик назвал реакцию Квейма – Зильцбаха. Ее вызывают олигоклональные CD4+ T-клетки, а компонент, приводящий к формированию гранулем, обладает свойствами амилоида и приона.

Автор остановил свое внимание на амилоиде А сыворотки крови (SAA). Известно, что он является реактантом острой фазы и сильно индуцируется микобактериями и нетуберкулезными микобактериями. Он также является адъювантом и индуцирует такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ18, ИЛ10 и др. Высказана гипотеза о том, что присутствие в большом количестве амилоида А в месте образования гранулемы определяет дальнейший механизм хронического течения саркоидоза. Изучение механизмов воспаления и образования гранулем при саркоидозе позволяет предположить новые пути лечения саркоидоза: воздействие на путь формирования Th17, усиление T-регулирующего компонента, применение антимикробных (или иммуномодулирующих) препаратов, влияние на врожденный иммунитет или на SAA.

Атол Веллс (A. Wells, Великобритания) посвятил свое выступление тем вариантам течения саркоидоза, при которых он становится опасной болезнью и требует лечения. При обзоре публикаций автор отметил часто встречающееся мнение, что не надо «лечить уровень форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а надо начинать лечение, руководствуясь симптомами». У 7% больных саркоидозом сам саркоидоз ухудшает прогноз жизни, но смертность при этом определяется поражением жизненно важных органов – легких и сердца. Другие авторы полагают, что жизненно важные органы поражаются в 30% случаев.

Докладчик отметил необходимость определить показания к началу лечения саркоидоза – опасность для жизни и недопустимое снижение качества жизни. Это положение лежит в основе дихотомического подхода в лечении саркоидоза. При проведении клинических исследований эффективности лечения саркоидоза важно определить группу пациентов, с которой работает исследователь. О какой популяции идет речь при выборе лечения – всей популяции больных, только списке на трансплантацию или больных с IV стадией? А может быть, это референтная выборка с высокой долей поражения жизненно важных органов, «контролируемых случаев» со снижением качества жизни, но при минимальном поражении или при отсутствии поражения легких и сердца?

Прогнозирование исходов саркоидоза основано на интегральной, двойной оценке на основании данных рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения (РКТвр) и состояния функции легких. Плохие исходы встречаются при кардиопульмональном индексе более 40 единиц, или при протяженности фиброза, согласно данным РКТвр, более 20%. В группе с плохим исходом 6-летняя выживаемость составила 50%.

Система деления саркоидоза на стадии должна быть использована при отборе больных на включение в рандомизированные клинические исследования. Докладчик отметил, что исход в группе пациентов с плохим прогнозом не

зависит от лечения. Необходимо идентифицировать этих пациентов «до того, как поезд покинет станцию». Для быстрой калибровки тяжести болезни должна быть мгновенная доступность параметров функции внешнего дыхания (ФВД) как самостоятельного метода. Важнейшим показателем прогноза смерти является диффузионная способность легких (DLco), значимость которой усиливается с возрастом. DLco – это тот показатель, который должен быть измерен в первую очередь, т. е. в исходной точке. IV стадия болезни – сильный прогностический фактор в отношении смертности, но без DLco его ценность становится ничтожной. Недавно было предложено оценивать отношение ФЖЕЛ/DLco. Угроза состоянию больного очевидна, если $DLco < 60\%$ д. в., $ФЖЕЛ < 70\%$ д. в., $DLco/VA < 70\%$ д. в.

Более того, значения DLco в каждом отдельном случае могут иметь свою трактовку. Например, у больного DLco составляет 60% д. в. Но как это трактовать, если это снижение на 30% от начального значения в 80%, или на 40% от исходных 100%, или 50% от исходных 110%? Лечение должно быть начато, если $DLco < 50\%$ д. в., или DLco 50–65% д. в. и имеются симптомы и снижение ФЖЕЛ, $DLco/VA$ и/или ухудшение по РКТвр, т. е. признаки серьезной болезни.

При $DLco < 60\%$ д. в. логично провести скрининг на возможное поражение сердца и эхокардиографию. В настоящее время применяется и рассматривается информативность ПЭТ в оценке активности болезни и сопоставление с МРТ сердца. Снижение DLco может отражать легочную васкулопатию, даже если нет легочной гипертензии. В этом контексте важно исключить поражение сердца как фактор, существенно влияющий на исход саркоидоза. В заключение докладчик отметил, что необходимо выявлять и лечить больных с высоким риском плохого прогноза болезни, а оценка диффузионной способности легких является ключевым тестом для этого.

Доклад с вызывающим названием «Когда мы должны двигаться дальше от преднизолона и что мы должны дать больному?» представил **Ян Груттерс** (J.C. Grutters, Нидерланды). Он напомнил о том, что в 1950 г. Эдварду Кендаллу, Тадеусу Райхштайну и Флиппу Хенчу была вручена Нобелевская премия «за открытие, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов». Это открытие дало возможность применения преднизолона в клинике, в т. ч. при саркоидозе. Он отметил, что накопленный опыт позволяет сопоставить эффективность и опасность такой терапии. Системные глюкокортикостероиды (сГКС) применяются при саркоидозе широко, но доказательная база этой терапии остается ограниченной. Ранние клинические исследования показали, что сГКС могут уменьшать респираторные симптомы, рентгенологическую картину и параметры ФВД в течение 6–24 мес. Показаниями к их применению служат прогрессирование легочного процесса и системные проявления – поражения нервной системы, сердца, угрожающие слепотой поражения глаз, и гиперкальциемия. Если сГКС эффективны, то их действие проявляется быстро. Однако, несмотря на более чем полувековой опыт их применения, доказательств их преимуществ в отдаленных сроках наблюдения нет (имеются исследования с разным дизайном и разными сроками наблюдения). В то же время применение сГКС сопровождается многими нежелательными явлениями. К ним относятся повышение риска развития инфекций, общая токсичность (появление стрий на коже, остеопороза,

переломов позвонков). Показаниями к отмене и переходу от преднизолона к другим методам лечения являются развитие выраженных нежелательных явлений и отсутствие эффекта. Доктор Груттерс отметил, что в отличие от интерстициального легочного фиброза саркоидоз считается состоянием, которое в большинстве случаев чувствительно к сГКС. В каких случаях может не быть ответа на сГКС? Причиной может стать отсутствие воспалительного процесса. В этом случае может помочь ПЭТ. Особенно когда РКТвр показывает очевидную IV стадию. При доказанной на ПЭТ активности процесса даже при IV стадии преднизолон приводит к улучшению показателей функции легких. Если эффекта нет, то препаратами второй линии докладчик назвал метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, гидроксихлорохин, талидомид, пентоксифиллин, апремиласт, циклофосфамид и микофенолат. К препаратам третьего ряда он отнес инфликсимаб, адалимумаб и ритуксимаб. Доктор Груттерс представил примеры эффективности некоторых из этих препаратов, доказанные динамикой ПЭТ-картины. В заключение он констатировал, что сГКС могут быть эффективны при саркоидозе и их эффект развивается быстро. Однако, поскольку нежелательные явления при применении сГКС бывают выражены значительно, следует использовать минимально необходимую дозу либо применять другие препараты, среди которых предпочтение отдается метотрексату. Прежде чем начинать применение таких резервных препаратов, как инфликсимаб, необходимо доказать наличие воспалительного процесса с помощью ПЭТ. В настоящее время крайне необходимо создание и проведение исследований инновационных методов лечения саркоидоза.

Карен Паттерсон (K.D. Patterson, США) посвятила свое выступление роли иммуносупрессии в предупреждении и лечении фиброзирующего саркоидоза. Этот вариант течения саркоидоза приводит к гипоксемии и функциональным ограничениям, легочной гипертензии, аспергиллезу, пневмотораксу, повышению смертности. На вопрос, способно ли лечение предупредить фиброз, нет надежного ответа. Клинические исследования доказали кратковременный эффект при саркоидозе, и они не были нацелены на отдаленные результаты и предупреждение фиброза. Автор прокомментировала исследование Британского торакального общества (BTS), опубликованное еще в 1996 г., в котором до назначения терапии 6 мес. больных наблюдали, а затем одной группе назначили сГКС на постоянной основе, а другой – по необходимости. Исследование показало, что длительная непрерывная терапия сГКС дает более надежный результат при умеренных нежелательных явлениях, чем терапия по необходимости.

Доктор Паттерсон поставила вопрос: помогает ли лечение, если фиброз уже развился? Очевидно, что с прогрессированием саркоидоза и нарастанием фиброза воспалительный компонент процесса уменьшается. До какого-то момента фиброз и воспаление сосуществуют. До этого момента лечение дает эффект. В такой ситуации ПЭТ позволяет выявить воспаление на фоне фиброза, что нельзя сделать с помощью только РКТвр. Она процитировала исследование Johns C.J. et al., проведенное в Балтиморе в 1986 г., в которое был включен 181 больной с хроническим персистирующим саркоидозом. Пациенты находились под наблюдением более 5 лет, при среднем сроке наблюдения 14 лет, 77% из них – более 10 лет. 84% получали преднизолон, 63% из них более 5 лет. 53% требовали постоянной

дозы, и среди тех, кому требовалось продолжение лечения, 91% получали не более 15 мг/сут, 65% – не более 10 мг. Рецидивы возникали часто, как минимум 1 раз у 75%, и несколько раз – у 51% больных. Низкие дозы преднизолона (5–15 мг/сут) обеспечивали достоверную динамику процесса. Средняя продолжительность лечения была 8 лет (10–24 года). Были представлены также результаты работы профессора Роберта Боугмена от 2006 г., в которой у больных с фиброзирующим саркоидозом инфликсимаб улучшал ФВД.

Доктор Паттерсон сформулировала свой подход к таким пациентам: оценить сосуществование фиброза и воспаления; начать лечение, если можно предположить наличие воспаления или если у больных есть симптомы и прогрессирование; пробная терапия преднизолоном 20 мг/сут на 2–3 мес. Выводы ее доклада звучали так: возможность сГКС предупреждать фиброз пока не доказана, нужны новые работы, чтобы уточнить это. Воспаление часто сосуществует с фиброзом и в этом случае лечение может принести пользу.

Роберт Боугмен (R.P. Vaughan, США) посвятил свое выступление легочной гипертензии (ЛГ) при саркоидозе и начал с того, что ни один препарат в США пока не одобрен для лечения легочной артериальной гипертензии при саркоидозе. Около 50% больных саркоидозом, имеющих одышку, страдают и ЛГ, которая значительно ухудшает прогноз. Проведенные исследования показали, что доказанными факторами формирования ЛГ при саркоидозе являются снижение ФЖЕЛ, DLco, повышение легочного сосудистого сопротивления, снижение сердечного индекса, обширный фиброз согласно данным РКТвр. Увеличение ЛГ до 40 мм рт. ст. и выше является предиктором летального исхода. Профессор Боугмен проанализировал варианты ЛГ при саркоидозе согласно причинам: дисфункция левого желудочка сердца, стеноз сосудов (как следствие лимфаденопатии средостения или медиастинального фиброза), прекапиллярная ЛГ и гипоксическая ЛГ. Он привел клинические примеры этих вариантов ЛГ при саркоидозе, а также результаты исследований простагличина, антагонистов эндотелиновых рецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы, а также комбинированной терапии. Профессор отметил, что лечение ЛГ при саркоидозе может создавать дополнительные риски: ухудшение вентиляционно-перфузионных отношений, отсутствие влияния на фиброз (он продолжит прогрессировать), отсутствие улучшения функционального состояния (по данным 6-минутного теста). Он подчеркнул, что между DLco и ЛГ при саркоидозе имеется достоверная обратная корреляция, а между ФЖЕЛ и ЛГ ее нет. У 2/3 больных ЛГ был саркоидоз IV стадии. Ответ на бозентан был только у пациентов с ЛГ, имевших ФЖЕЛ более 58% от должных значений. Он сделал выводы о том, что ЛГ при саркоидозе имеет различные причины и является серьезным осложнением, увеличивающим летальность. Только в некоторых случаях был отмечен ответ на лечение. При лечении прекапиллярной ЛГ имело место улучшение гемодинамики. Профессор заключил, что влияние существующей терапии ЛГ на выживание больных саркоидозом пока неясно.

Выступление **Дэниеля Калвера** (Daniel Culver, США) было посвящено саркоидозу сердца. Он начал презентацию с историй известных в США чернокожих людей, умерших от кардиосаркоидоза. Вовлеченность сердца в гранулематозное воспаление варьирует, по разным данным, от

2,3% до 76%. Критерии диагноза кардиосаркоидоза были разработаны экспертами Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких (WASOG). Он проиллюстрировал применение МРТ и ПЭТ, подчеркнул значимость топографической оценки метаболической активности процесса. Наибольшее прогностическое значение имеет сочетанная оценка как ПЭТ, так и перфузии. Представил согласительные рекомендации по скринингу поражения сердца у больных с верифицированным саркоидозом других локализаций. Доктор цитировал работы из Японии, где кардиосаркоидоз имеет высокую распространенность. В заключение он отметил, что поражение сердца при саркоидозе встречается часто, но клинически значимые случаи относительно редки. Для диагностики кардиосаркоидоза требуется проведение и сопоставление результатов многих исследований. В то же время скрининг кардиосаркоидоза менее важен, чем стратификация рисков течения саркоидоза. Оптимальная иммуносупрессивная терапия кардиосаркоидоза пока не определена, но очевидно, что такая терапия должна применяться длительное время.

Адам Моргентхау (A.S. Morgenthau, США) изложил основные проблемы при проведении клинических исследований новых методов лечения саркоидоза. Саркоидоз сложен своей неоднородностью, и очевидно, что подходы к его лечению должны основываться на фенотипах. Кроме того, уже изучены гены, определяющие течение болезни. Так, HLA-DQB1*0201-DRB1*0301 характерен для рецидивирующего течения, HLA-DQB1*0602-DRB1*15010 – для хронического активного течения, а HLA-DQB1*11 – для внелегочных проявлений. К стойким фенотипам он отнес синдром Лёфгрена, который достаточно просто диагностируется, часто не требует иммуносупрессивной терапии и наиболее часто сопровождается спонтанными ремиссиями. На что может быть направлена терапия при саркоидозе? На подавление презентации антигена – это анти-малерийные препараты, на подавление гранулематозного воспаления – это сГКС, на усиление очищения от антигена – это таргетная терапия, а метод воздействия на само формирование гранул и фиброза пока неизвестен. Из того, что сегодня предложено кроме кортикостероидов, доктор Моргентхау отметил пентоксифиллин (доказано влияние на DLco, PaO₂, умеренный стероид-снижающий эффект) и ритуксимаб (ограниченная доказательная база). Он отметил, что мишенью для будущей терапии может стать амилоид сыворотки крови А, который присутствует в гранулемах. В завершение своего выступления он сказал, что планирование клинического исследования при саркоидозе является трудной задачей. Важно точно определить фенотипы, включать фенотипически однородных больных, использовать проверенные методы оценки исходов, всесторонне оценивать критерии в конечной точке, учитывать клиническую гетерогенность пациентов, оценивать стероид-снижающий или прямой эффект. Он подчеркнул критическую роль амилоида А сыворотки крови. Существующая терапия пока ориентирована только на гранулематозное воспаление. Перспективными целями будущей терапии (при лучшем понимании иммунопатогенеза) может стать влияние на нарушение вовлечения, рекрутирование клеток, участвующих в образовании гранул; на амилоид А сыворотки крови, на Th17 клетки, на усиление Т-регуляции, на В-клетки и на возможное обратное развитие фиброза.

В тезисах конференции ATS многие работы были созвучны приведенным выше устным выступлениям [4], в которых отмечена значимость применения ПЭТ в оценке активности саркоидоза. Поисковые исследования были направлены на выявление мишеней на клеточном уровне для создания новых методов лечения саркоидоза. К ним авторы относили влияние на апоптоз CD 4+ Т-клеток жидкости БАЛ. В работе M. Bammey et al. с помощью кластерного анализа 254 случаев саркоидоза легких были выявлены весьма своеобразные фенотипы этого заболевания: 1) нарушения со стороны сердца, включая ЛГ, сердечную недостаточность, одышку, воспалительные данные лабораторных исследований, включая лейкоциты, С-реактивный белок, нейтрофилы и лимфоциты; 2) преобладание респираторных симптомов, таких как кашель, отхождение мокроты, одышка и гиперреактивность дыхательных путей; 3) преимущественно бессимптомное течение без сопутствующих заболеваний, но с нарушением обмена 25-гидроксивитамина D и рестриктивными нарушениями ФВД; 4) хотя бы одно внелегочное поражение в возрасте старше 55 лет, гиперлипидемия и сахарный диабет; 5) молодой возраст и отсутствие сопутствующих болезней с кашлем и мокротой. В мультинациональном исследовании (V. Kouranos et al.) было доказано, что среди функциональных показателей диффузионная способность легких наиболее тесно связана со степенью ЛГ при саркоидозе.

Работа группы исследователей из Белграда (S. Filipovic-Stepic et al.) подтвердила значимость хитотриозидазы сыворотки крови, как показателя тяжести течения саркоидоза. Ее информативность была в 3 раза выше, чем значения активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Более того, в работе P. Ungprasert et al. (США) на основании обследования 295 больных саркоидозом показаны низкая чувствительность и недостаточная специфичность оценки активности АПФ при саркоидозе. Авторы подвергли сомнению целесообразность оценки активности АПФ в клинической практике. В работе из Турции (Z. Karakurt et al.) информативным был более простой показатель – отношение нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови. Однако это отношение не имело достоверных отличий при интерстициальных заболеваниях легких. A.S. Calzadilla et al. (США) показали достоверное увеличение этого отношения у больных саркоидозом с ЛГ. Группа американских ученых (Y. Kavar et al.) показала, что наличие кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах больных саркоидозом сопровождается более тяжелым течением болезни и снижением DLco. К факторам последующего хронического течения саркоидоза исследователи из Бразилии (M. Kastro et al.) отнесли позднее выявление, применение противотуберкулезных препаратов и низкие значения ФЖЕЛ при выявлении.

Целый ряд тезисов был посвящен значимости инвазивной диагностики саркоидоза, среди которых доминировала методика EBUS – трансбронхиальная биопсия с применением ультразвуковой визуализации. Встречались сравнительные работы по трансбронхиальной криобиопсии и EBUS.

Таким образом, на ежегодной Международной конференции Американского торакального общества саркоидоз был представлен симпозиумами, постерными сессиями и публикацией тезисов. Основной тенденцией фундаментальных исследований был поиск мишени для разработки новых видов терапии. Совершенствуются методы малоинвазивной эндоскопической диагностики, доказана значимость ПЭТ даже при IV стадии процесса. Существующие виды лечения саркоидоза имеют недостаточную доказательную базу, направлены на следствие, а не на причину гранулематозного воспаления. Также остается недоказанным влияние существующих методов лечения на развитие фиброза. Значимым осложнением саркоидоза признана легочная гипертензия, но ее оптимальной терапии при саркоидозе пока не разработано. Системные глюкокортикостероиды продолжают широко использоваться и в значительном числе случаев дают быстрый положительный ответ, но не гарантируют последующего стабильного течения и, по данным ряда авторов, увеличивают вероятность рецидивирующего течения. Обсуждается вопрос об альтернативной стартовой терапии, в частности с применением метотрексата. Принципиально новых методов терапии пока не предложено.

Литература

1. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз глазами участников Российского респираторного конгресса // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 1. С. 34–36 [Vizel' I.Ju., Vizel' A.A. Sarkoidoz glazami uchastnikov Rossijskogo respiratornogo kongressa // Jеffektivnaja farmakoterapija. 2011. № 1. S. 34–36 (in Russian)].
2. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз 2013: что нового? // XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей / под ред. А.Г. Чучалина. М., 2014. С. 254–261 [Vizel' A.A., Vizel' I.Ju. Sarkoidoz 2013: chto novogo? // XX Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». Lekcii dlja praktikujušhix vrachej / pod red. A.G. Chuchalina. M., 2014. S. 254–261 (in Russian)].
3. Визель И.Ю., Визель А.А. Обзор материалов по саркоидозу, представленных на Конгрессе Европейского респираторного общества в 2014 году // Пульмонология. 2014. № 5. С. 123–128 [Vizel' I.Ju., Vizel' A.A. Obzor materialov po sarkoidozu, predstavlennyh na Kongresse Evropejskogo respiratornogo obshhestva v 2014 godu // Pul'monologija. 2014. № 5. S. 123–128 (in Russian)].
4. American Thoracic Society 2016 International Conference, May 13–18 2016. San Francisco. Meeting Abstracts // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2016. Vol. 193.

Трудности дифференциальной диагностики в практике врача-пульмонолога: гранулематоз с полиангиитом

Профессор И.В. Демко^{1,2}, к.м.н. Н.В. Гордеева^{1,2}, к.м.н. М.Г. Мамаева², И.В. Матвеева², к.м.н. А.Ю. Крапошина¹, к.м.н. И.А. Соловьева^{1,2}, д.м.н. Е.А. Собко^{1,2}, С.В. Зеленый², М.М. Локтионова¹

¹ ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск

РЕЗЮМЕ

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА) относится к системным васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), – тяжелым полиорганным заболеванием, при которых прогноз во многом определяется скоростью диагностики и правильным назначением индукционной терапии. Отличительным признаком ГПА служит сочетание патогенетически связанного с АНЦА некротизирующего васкулита преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра различной локализации и сопутствующего ему гранулематозного воспаления, прежде всего в органах респираторного тракта. ГПА – одно из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных вариантов системных васкулитов. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных с данной патологией. ГПА может протекать под различными масками не только в дебюте, но и в период развернутой клинической картины, что затрудняет диагностику.

В статье приводится клинический случай из практики, вызвавший определенные трудности в диагностике и верификации диагноза ГПА. Благодаря сопоставлению клинической картины, тщательному анализу симптомов заболевания, диагностическому поиску с исследованием специфических иммунологических маркеров ГПА, совместному обсуждению больного специалистами разного профиля не только своевременно установлен правильный диагноз, но и назначена адекватная терапия, способствовавшая улучшению прогноза этого тяжелого заболевания.

Ключевые слова: гранулематоз, полиангиит, системный васкулит, дыхательные пути, альвеолярная инфильтрация.

Для цитирования: Демко И.В., Гордеева Н.В., М.Г. Мамаева и др. Трудности дифференциальной диагностики в практике врача-пульмонолога: гранулематоз с полиангиитом // РМЖ. 2017. № 3. С. 211–213.

ABSTRACT

Difficulties of differential diagnosis in practice of pulmonary medicine: granulomatosis with polyangiitis

Demko I.V.^{1,2}, Gordeeva N.V.^{1,2}, Mamaeva M.G.², Matveeva I.V.², Kraposhina A.Yu.¹, Soloveva I.A.^{1,2}, Sobko E.A.^{1,2}, Zeleniy S.V.², Loktionova M.M.¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasensky

² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) is systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), severe multiple organ damage. The prognosis is largely determined by speed of diagnosis and correct induction therapy. The hallmark of GPA is a combination of vasculitis necrotizing vasculitis (pathogenetically associated with ANCA) of mainly small and medium vessels of various localization and concomitant granulomatous inflammation, especially in respiratory organs. GPA is one of the most severe and prognostically unfavorable variants of systemic vasculitis. Recently the tendency to increase the number of patients with this pathology has been observed. GPA can have various masks at manifestation and during developed clinical picture, that complicates the diagnosis.

The paper presents a clinical case study, caused some difficulties in the diagnosis and verification of GPA diagnosis. Through careful analysis of clinical picture, symptoms, diagnostic finding with evaluation of specific GPA immunological markers, joint discussion with experts from different fields, the correct diagnosis was established timely, and adequate therapy was prescribed, that improved the prognosis of this severe disease.

Key words: granulomatosis, polyangiitis, systemic vasculitis, airway, alveolar infiltration.

For citation: Demko I.V., Gordeeva N.V., Mamaeva M.G. et al. Difficulties of differential diagnosis in practice of pulmonary medicine: granulomatosis with polyangiitis // RMJ. 2017. № 3. P. 211–213.

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА) относится к системным васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), – тяжелым полиорганным заболеванием, при котором прогноз во многом определяет скорость диагностики и правильное назначение индукционной терапии. Отличительным признаком ГПА является сочетание патогенетически связан-

ного с АНЦА некротизирующего васкулита, преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра различной локализации, и сопутствующего ему гранулематозного воспаления, прежде всего в органах респираторного тракта [1].

Поражение легких в целом встречается у 85–100% больных, причем у 45% – в дебюте заболевания. Патоморфологическая картина поражения легких при болезни Ве-

генерализованная характеризуется широким вовлечением в процесс сосудов микроциркуляторного русла органа с образованием изолированных гранул и полей диффузного гранулирования ткани, подвергающихся некрозу. Патологический процесс, как правило, бывает двусторонним и развивается преимущественно в средних и нижних отделах легких. Только у половины больных с рентгенологическими изменениями в легких имеются клинические признаки (кашель, кровохарканье), в остальных случаях поражение легких может протекать бессимптомно [2].

При выявлении инфильтративных изменений в легких прежде всего проводится дифференциальная диагностика с неспецифическим воспалительным процессом (пневмония), туберкулезом, онкопатологией. А о таком редком заболевании, как гранулематоз Вегенера, забывают, особенно если поражение верхних дыхательных путей и почек выражено незначительно [3].

В настоящее время, несмотря на то что накоплено достаточное количество случаев, хорошо описанных и проанализированных, заболевание выявляется достаточно редко, а своевременная диагностика его вызывает большие трудности [4].

Далее приводим **клиническое наблюдение** данного заболевания, иллюстрирующее сложности дифференциальной диагностики.

Пациент С. был госпитализирован в отделение пульмонологии Краевой клинической больницы Красноярск с **жалобами** на кашель с отделением белой пенистой мокроты до 20 мл/сут, затруднение носового дыхания, повышение температуры тела до 38,9°C, снижение массы тела на 5 кг в течение 1 мес. при сохраненном аппетите, болезненность в коленных, голеностопных суставах в состоянии покоя, усиливающуюся при физической нагрузке, слабость, снижение работоспособности.

Из анамнеза: считает себя больным в течение 1 мес. (с 20.11.2015), когда впервые поднялась температура до 38°C (связывает с переохлаждением на рабочем месте), появился кашель, заложенность носа. Лечился самостоятельно: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сосудосуживающие капли в нос, антибактериальные препараты (левофлоксацин). Продолжал ходить на работу. Несмотря на проводимое лечение, сохранялась лихорадка до 38°C, нарастала слабость, появился кашель с отхождением мокроты. В связи с ухудшением состояния, 01.12.2015 обратился к терапевту по месту жительства. Выполнена рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях. Рентгенологически выявлена инфильтрация в проекции верхней доли справа. С подозрением на специфический процесс больной был направлен на консультацию в Краевую противотуберкулезный диспансер Красноярск. В результате проведенного обследования специфический процесс был исключен. С диагнозом «правосторонняя верхнедолевая пневмония» пациент был направлен в стационар по месту жительства с рекомендацией провести курс антибактериальной терапии. С 04.12.2015 по 21.12.2015 лечился по месту жительства в отделении терапии ЦРБ. Повторно консультирован фтизиатром в противотуберкулезном диспансере. Дано заключение об отсутствии туберкулеза легких, высказано предположение о саркоидозе легочно-медиастинальной формы. Для уточнения диагноза пациент направлен на консультацию к пульмонологу в краевую клиническую больницу и 21.12.2015 госпитализирован в отделение пульмонологии для дальнейшего уточнения диагноза и лечения.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, телосложение нормостеническое (ИМТ – 26,06 кг/м²), кожные покровы

влажные, горячие (t=38,5°C), слизистые бледно-розовые, сухие. На коже в проекции голеностопных суставов единичные элементы язвенно-некротической сыпи (рис. 1). Костно-мышечная система без особенностей. Носовое дыхание затруднено. Болезненность при пальпации в проекции лобных, гайморовых пазух справа. ЧДД – 21 в минуту, SpO₂ – 98%. Грудная клетка правильной формы, голосовое дрожание несколько ослаблено в правых верхних отделах. По средней аксиллярной линии при аускультации выслушиваются рассеянные инспираторные хрипы. Над остальными легочными полями дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца: ясные, ритмичные; шумов нет; ЧСС – 81 уд/мин; АД – 120/85 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный; стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание: свободное, безболезненное.

В анализах крови отмечается лейкоцитоз, увеличение СОЭ (67 мм/ч), гипохромная анемия (108 г/л), а также повышение СРБ (128,3 г/л) и фибриногена (7,9 г/л). При цитологическом исследовании мокроты изменений не выявлено. На рентгенограмме легких – участки инфильтрации легочной ткани в проекции верхней, нижней долей справа и нижней доли слева с наличием мелких полостей деструкции справа. Учитывая симптомы со стороны верхних дыхательных путей, пациенту проведена рентгенография придаточных пазух носа. Установлено тотальное затемнение правой гайморовой пазухи, затемнение клеток решетчатого лабиринта и носовых ходов справа – гемипансинусит. Консультирован отоларингологом, проведена пункция правой гайморовой пазухи, получено большое количество слизисто-гнояного отделяемого.

Таким образом, согласно вышепредставленным результатам, в клинической картине преобладали синдромы инфильтрации легочной ткани и интоксикационного лихорадочного активного воспалительного процесса. Установлен **рабочий диагноз:** двухсторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения с сопутствующим острым гнойным правосторонним верхнечелюстным синуситом.

В отделении пациенту проводилась антибактериальная (цефтриаксон+азитромицин), дезинтоксикационная (электролитные растворы), симптоматическая (парацетамол), муколитическая (бромгексин) терапия. Однако на фоне проводимой терапии наблюдалась отрицательная динамика: нарастали симптомы интоксикации, сохранялась фебрильная температура до 39°C с кратковременным эффектом от введения НПВП, по-



Рис. 1. Геморрагическая сыпь в области голеностопных суставов

явились кровохарканье, признаки дыхательной недостаточности (ЧДД 26 в минуту, снижение SpO_2 до 91%), увеличилось количество язвенно-некротических элементов в проекции голеностопных суставов. 26.12.15. у пациента отмечен эпизод легочного кровотечения (появилась мокрота ржавого цвета, при цитологическом исследовании выявлено множество эритроцитов, фибробронхоскопия (ФБС) показала гемопноэ справа).

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких 28.12.15 выявлена диффузная альвеолярная инфильтрация легочной ткани, занимающая практически весь объем правого легкого с видимыми просветами бронхов в толще (рис. 2). Аналогичные изменения, но менее выраженные, определялись в левом легком, преимущественно в прикорневой зоне и в нижней доле. Немногочисленные лимфатические узлы средостения – до 1,6 см.

Учитывая отрицательную динамику, было принято решение о смене антибактериальной терапии (назначены карбапенемы+аминогликозиды), проведены диагностическая ФБС (установлен двусторонний диффузный умеренно выраженный бронхит со слабо выраженной слизисто-гнойной гиперсекрецией), рентгенография органов дыхания в динамике (положительной динамики не отмечено).

Проводилась дифференциальная диагностика между сепсисом, инфекционным эндокардитом, ВИЧ-инфекцией, паранеопластическим синдромом, системными заболеваниями. В этих целях были проведены: Эхо-КГ (расширена полость левого предсердия до 4,1 см, недостаточность трикуспидального клапана I–II степени, среднее давление в легочной артерии 52 мм рт.ст., заднее эхопространство – 0,4 см, дополнительные эхосигналы на клапанных структурах четко не выявлены), бактериологическое исследование крови на стерильность (рост микроорганизмов не выявлен), определение суммарных антител к ВИЧ-инфекции (отрицательно).

Отсутствие эффекта у пациента от проводимой неспецифической антибактериальной терапии, сочетание в клинической картине инфильтративного поражения легких с гемипансинуситом, легочное кровотечение, кожный синдром по типу элементов пурпуры с изъязвлениями в области голеностопных суставов, высокая активность воспалительного процесса (СОЭ – до 70 мм/ч, фибриноген – 7,8 г/л, СРБ – 128 мг/мл), лихорадочный синдром, суставной синдром, мочевого синдром (измененные эритроциты 0-2-4 в п/зр, протеинурия 0,065 г/л), анемия (эритроциты $3,55 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 88 г/л), тромбоцитоз (до $557 \times 10^9/л$) со снижением агрегации тромбоцитов – все это позволило предпо-

ложить наличие системного заболевания. Для подтверждения диагноза назначено иммунологическое исследование: антитела к протеиназе 3, миелопероксидазе, ANCA. Получен положительный результат: АТ к PR-3 – 252,6 МЕ/мл, ANCA – положительно, позволивший подтвердить диагноз «гранулематоз с полиангиитом». Проведен консилиум для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Таким образом, с учетом клинико-анамнестических данных, дополнительных исследований, МСКТ-картины, иммунологических показателей выставлен **диагноз**: Системный васкулит, гранулематозный ангиит.

После проведенного курса пульс-терапии мидилпреднизолоном 1000 мг № 3 и циклофосфамидом 1000 мг № 1, с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 60 мг/сут отмечалась положительная клиническая, лабораторная и рентгенологическая динамика. Уменьшилась одышка, нормализовались показатели оксигенации крови, повысилась толерантность к физической нагрузке, исчезло кровохарканье. Снизились уровень лейкоцитов и СОЭ, повысились показатели гемоглобина.

При выписке пациенту рекомендовано: наблюдение участкового терапевта, госпитализация в отделение нефрологии через 2 нед. для проведения повторного курса пульс-терапии циклофосфамидом, прием преднизолона внутрь в суточной дозе 60 мг, омега-3 20 мг по 1 капсуле утром и на ночь, аспаркама по 2 таб. 2 раза в день ежедневно, бисептола 480 мг по 1 таб. 2 раза в день в течение 3-х недель, сорбифера 100 мг по 1 таб. 2 раза в день до повышения уровня гемоглобина выше 130 г/л. Повторить МСКТ легких в динамике через 3 мес. (см. рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, данный случай демонстрирует определенные диагностические сложности у больного с системным васкулитом, связанные с преобладанием поражения верхних и нижних дыхательных путей (в связи с чем пациент неоднократно был обследован фтизиатром) и отсутствием поражения почек на начальном этапе развития заболевания. Однако сопоставление клинической картины, тщательный анализ симптомов заболевания, диагностический поиск с исследованием специфических иммунологических маркеров гранулематозного полиангиита, совместное обсуждение больного специалистами разного профиля позволили не только своевременно установить правильный диагноз, назначить адекватную терапию, но и способствовать улучшению прогноза этого тяжелого заболевания.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

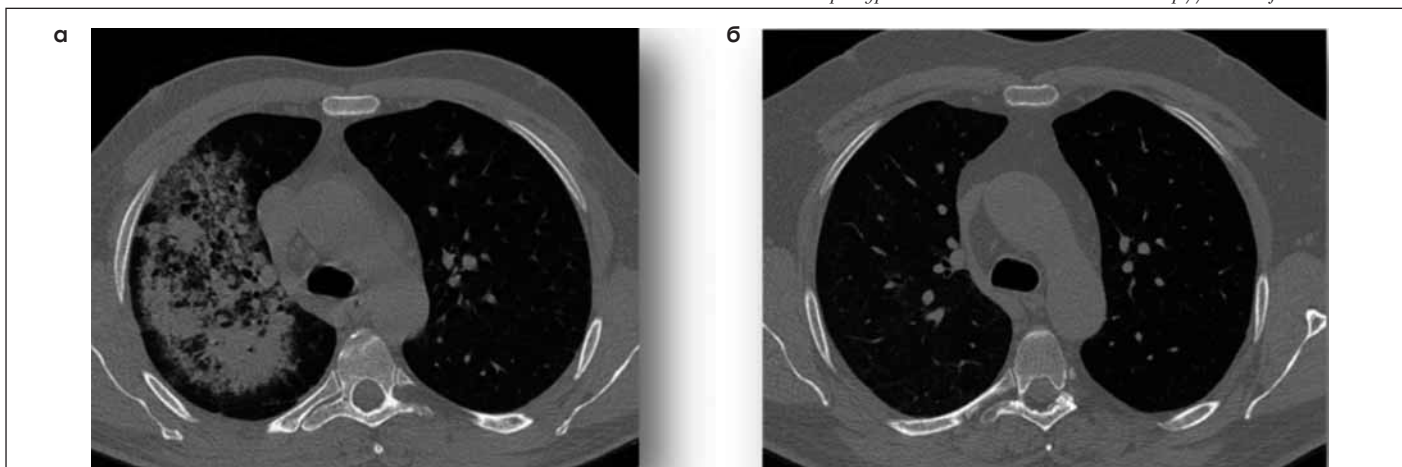


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки в динамике: до лечения – диффузная альвеолярная инфильтрация легочной ткани справа (а) и после лечения – патологический процесс регрессировал (б)

Хирургическая диагностика диффузных поражений легких и внутригрудных лимфаденопатий. Состояние вопроса

Д.м.н. И.Я. Мотус, к.м.н. А.В. Баженов, Н.В. Раевская, А.С. Цвиренко, Р.Т. Басыров

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Диффузные поражения легких (ДПЛ) и внутригрудные лимфаденопатии (ЛАП) – обширная группа самых различных по этиологии болезней, диагностика которых является комплексным процессом. Диагностические технологии в последние годы развиваются чрезвычайно динамично, но в то же время результат биопсии остается если не основой диагноза, то, во всяком случае, важнейшим фактором в его построении.

Цель: оценить результаты биопсийных исследований, сделать некоторые выводы и наметить перспективы дальнейшей работы.

Материал и методы: в работе обобщен опыт диагностики ДПЛ и внутригрудных ЛАП у 558 больных. После оценки клиники и данных лучевой диагностики определялись показания к биопсии. При ДПЛ выполнена трансбронхиальная биопсия легочной ткани у 378 больных. Хирургические методы диагностики (медиастиноскопия, видеоторакоскопия, открытая биопсия легкого) применены у 117 пациентов.

Результаты: при ДПЛ выполнена трансбронхиальная биопсия легочной ткани у 378 больных, у 228 (60,3%) был получен информативный биоптат. Хирургические методы диагностики выполнены у 117 пациентов, и во всех 117 случаях (100%) патологический процесс был верифицирован. При поражении лимфатических узлов переднего средостения (лимфомы, медиастинальная форма рака легкого) диагноз верифицирован при помощи пункций у 12 пациентов, при помощи хирургических методов – у 51 пациента. Осложнения отмечены у 17 из 558 пациентов (3,0%). Летальных исходов не было.

Обсуждение: диагностические вмешательства, ведущие к излечению опосредованно, через установление правильного диагноза, безусловно, должны сопровождаться минимальным риском для пациента. Единственный способ избежать осложнения – верный выбор метода биопсии и правильная оценка риска предстоящей операции.

Заключение: диагноз при диффузных поражениях легких должен ставиться путем комплексного подхода с учетом клиники, данных КТ и результатов морфологического исследования биоптата. Стратегия биопсийной диагностики при внутригрудных ЛАП и синдроме ДПЛ заключается в принципе «от простого к сложному», начиная с бронхологических и пункционных методов и заканчивая хирургическими методами диагностики.

Ключевые слова: диффузные поражения легких, лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов, хирургическая биопсия легкого, трансбронхиальная биопсия легкого.

Для цитирования: Мотус И.Я., Баженов А.В., Раевская Н.В. и др. Хирургическая диагностика диффузных поражений легких и внутригрудных лимфаденопатий. Состояние вопроса // РМЖ. 2017. № 3. С. 214–217.

ABSTRACT

Surgical diagnostics of diffuse lung diseases and hilar lymphadenopathy. State of the question

Motus I.Ya., Bazhenov A.V., Raevskaya N.V., Tsvirenko A.S., Basyrov R.T.

Ural Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Ekaterinburg

Diffuse lung disease (DLD) and hilar lymphadenopathy (HLP) are extensive group of diseases with various etiologies, requiring complex diagnosis. Diagnostic technology has recently developed very rapidly, but biopsy remains the basis for the diagnosis or at least the most important factor in establishing the diagnosis.

Objective: To evaluate results of biopsy, make conclusions and plan future work.

Patients and Methods: The paper summarizes DLD diagnostic experience and HLP in 558 patients. After evaluation of clinical and radiation diagnostic data indications for biopsy were determined. Transbronchial biopsy of lung tissue was performed in 378 patients with DLD. Surgical methods of diagnosis (mediastinoscopy, videothoracoscopy, open lung biopsy) were used in 117 patients.

Results: Biopsy was informative in 228 out of 378 patients with DLD (60.3%). Surgical diagnostic methods verified pathological process in all 117 patients (100%). The diagnosis was verified with punctures in 12 patients with lymph nodes lesion of anterior mediastinum (lymphoma, mediastinal form of lung cancer), with surgical techniques - in 51 patients. Complications were observed in 17 out of 558 patients (3.0%). Deaths were not observed.

Discussion: diagnostic interventions, leading to a cure indirectly, through the establishment of a correct diagnosis, of course, must be accompanied by a minimal risk to the patient. The only way to avoid complications - the right choice of biopsy technique and the correct assessment of the risk of the forthcoming operation.

Conclusion: The diagnosis in DLD should be established through comprehensive approach on the basis of clinical data, CT and biopsy morphological study. Diagnostic strategy in patients with HLP and DLD has the principle "from simple to complex", starting with bronchologic and puncture techniques and then - surgical methods of diagnosis.

Key words: diffuse lung disease, hilar lymphadenopathy, surgical lung biopsy, transbronchial lung biopsy.

For citation: Motus I.Ya., Bazhenov A.V., Raevskaya N.V. et. al. Surgical diagnostics of diffuse lung diseases and hilar lymphadenopathy. State of the question // RMJ. 2017. № 3. P. 214–217.

Введение

Диффузные поражения легких (ДПЛ) и внутригрудные лимфаденопатии (ЛАП) – обширная группа самых различных по этиологии болезней, диагностика которых является комплексным процессом, включающим клинические, лучевые, лабораторные исследования. Диагностические технологии в последние годы развиваются чрезвычайно динамично, но в то же время результат биопсии остается если не основой диагноза, то, во всяком, случае важнейшим фактором в его построении.

В настоящей работе мы попытались осмыслить результаты биопсийных исследований в этом направлении, сделать некоторые выводы и наметить перспективы дальнейшей работы.

Материал и методы

В исследование включены 558 пациентов с синдромом ДПЛ/ЛАП, направленных в клиники Уральского НИИ фтизиопульмонологии с целью морфологической верификации патологического процесса и установления диагноза. Схема обследования была следующей. После общеклинического обследования выполнялась компьютерная томография (КТ), задачей которой было уточнить локализацию поражения (легкие/лимфатические узлы/средостение) и наметить путь биопсийной диагностики по принципу «от простого к сложному».

При бронхоскопии в случае обнаружения визуальных изменений в слизистой бронхиального дерева выполнялась биопсия слизистой. При увеличении бронхопульмональных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов центрального средостения (паратрахеальные, трахеобронхиальные и бифуркационные) выполняли эндоскопическую биопсию под ультразвуковым контролем (EBUS). При наличии синдрома ДПЛ выполняли трансbronхиальную биопсию легкого (ТББЛ) в месте наибольшей выраженности изменений, что определяли по данным КТ. Брали не менее 3-х проб легочной ткани. В тех случаях, когда при бронхологическом обследовании, включая ТББЛ, был получен информативный материал, заключение морфолога служило основанием для постановки диагноза с учетом клинических, лучевых и лабораторных данных. При поражении лимфатических узлов переднего средостения производилась пункционная биопсия под контролем ультразвука (УЗ) или КТ.

Отсутствие в биоптате информативного материала являлось показанием к применению хирургических методов диагностики. Выбор конкретного метода хирургической диагностики осуществляли на основании синдромного принципа.

При этом выполняли следующие хирургические диагностические процедуры.

1. При увеличении лимфатических узлов центрального средостения и отсутствии признаков ДПЛ – медиастиноскопию по Карленсу.

2. При увеличении лимфатических узлов центрального средостения и наличии признаков ДПЛ – парастернальную медиастиноплевроскопию (ПМС), либо видеоторакоскопию (ВТС).

3. При увеличении лимфатических узлов переднего средостения – ПМС.

4. При наличии симптомов ДПЛ без признаков ЛАП – ВТС или открытую биопсию легкого (ОБЛ).

Не будем вдаваться в детали хирургической техники вышеперечисленных вмешательств, поскольку это описа-

но в соответствующих руководствах [1, 2]. Остановимся лишь на некоторых деталях, представляющих нам существенными в рассматриваемой проблеме.

Медиастиноскопия по Карленсу – наиболее простой и надежный способ хирургической диагностики поражений лимфатических узлов центрального средостения. При ЛАП центрального средостения, большинство которых представлено саркоидозом, лимфоузлы увеличены до 1,5–2,0 см и отчетливо пальпируются уже при формировании канала в средостение. Биопсия трудностей не представляет.

Что предпочесть при увеличении лимфатических узлов центрального средостения и наличии признаков ДПЛ? При ПМС доступны биопсии передние и верхние бронхопульмональные, а также трахеобронхиальные лимфатические узлы, но зона биопсии легкого ограничена медиальными сегментами. Следовательно, этот метод удобен, когда легкое поражено на всем протяжении. В тех же случаях, где ДПЛ имеет «гнездный» характер, предпочтительна ВТС, при которой зона доступности распространяется практически на всю плевральную полость.

При лимфопролиферативных опухолевых процессах поражение практически всегда начинается с передних медиастинальных лимфатических узлов. Если опухоль прилегает к грудной стенке, методом выбора является пункционная биопсия под УЗ-контролем. В остальных случаях пункции выполняют под контролем КТ. Внедрение данного метода биопсии позволяет в большинстве случаев избежать хирургических методов диагностики. Это особенно важно при таком осложнении данных заболеваний, как синдром медиастинальной компрессии. Пункция здесь практически безопасна, в то время как хирургические методы диагностики неизбежно усугубляют компрессию и могут привести к тяжелым осложнениям. Критерии, по которым мы считаем применение хирургических методов диагностики недопустимым, включают выраженный синдром верхней полой вены и сдавление трахеи и/или главных бронхов более чем на 1/3.

Биоптат считался информативным, если на основании его морфологического и иммуногистохимического исследования ставился окончательный диагноз либо описательное заключение морфолога по биоптату учитывалось при постановке диагноза (по комплексу характеристик заболевания: клиника, лучевая картина, лабораторные данные и пр.).

Результаты

ТББЛ выполнена у 378 пациентов. Информативность ее при ДПЛ представлена в таблице 1.

В таблице 2 представлены результаты хирургических методов диагностики при синдроме ДПЛ/ЛАП. Всего вы-

Таблица 1. Информативность ТББЛ¹ при ДПЛ²

Заболевание	Информативные ТББЛ, %
Диссеминированный туберкулез	22,2
Пневмокониозы	25,7
Саркоидоз	60,9
Карциноматоз	90,2
Идиопатические интерстициальные пневмонии	24,5
Альвеолярный протеиноз	100,0
Всего	60,3

Примечание. Здесь и в таблице 2: ¹ТББЛ – трансbronхиальная биопсия легких; ²ДПЛ – диффузные поражения легких.

Таблица 2. Результаты хирургических методов диагностики

Направительный диагноз	Окончательный диагноз							Всего
	Саркоидоз	Туберкулез	Карциноматоз	Гистиоцитоз «Х»	Пневмокониоз	ИИП	Прочие*	
ДПЛ	15	6	2	3	6	7	7	46
Саркоидоз	14	8	—	—	—	—	6	28
Карциноматоз	2	—	6	—	—	—	—	8
Туберкулез	2	—	—	—	—	—	—	2
ИИП	3	—	—	4	—	7	—	14
Пневмокониоз	7	—	—	—	7	—	—	14
Гистиоцитоз «Х»	1	—	—	4	—	—	—	5
Итого	44	14	8	11	13	14	13	117

*В группу «прочие» вошли: лимфангиолейомиоматоз (2), гемосидероз (1), диффузный пневмосклероз (8), легкое курильщика табака (2).

полнено 117 операций (медиастиноскопии по Карленсу – 33, ПМС – 39, ВТС – 34, ОБЛ – 11).

В таблице 3 приведены результаты биопсийной диагностики заболеваний, поражающих лимфатические узлы переднего средостения. Информативный материал, обеспечивающий постановку морфологического диагноза, был получен во всех случаях.

Осложнения отмечены в 17 (3,0%) случаях среди всех пациентов, включенных в исследование. Травматический пневмоторакс случился у 11 (2,9%) пациентов после ТББЛ и у 3-х (2,6%) – после хирургических методов диагностики. Во всех случаях пневмоторакс был ликвидирован путем консервативных мероприятий (покой, наблюдение, пункция). В 3-х случаях после ПМС при медиастинальных лимфомах, осложненных синдромом медиастинальной компрессии, имело место нарастание компрессии с угрожающими расстройствами дыхания и невозможностью экстубации. Осложнения купировались введением 0,8–1,0 циклофосфана, что приводило к быстрой регрессии, компрессии и благополучному исходу.

Обсуждение

Говоря о данной проблеме, следует начать с того, что постановка диагноза при ДПЛ – это комплексный процесс, в котором наряду с результатом морфологического исследования должны учитываться и другие характеристики, а именно: клинические, лучевые, иммунологические, функциональные. Соответственно в диагностическом процессе необходимо участие специалистов по всем перечисленным разделам диагностики. Это положение относится в первую очередь к группе идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), где отсутствуют четкие морфологические признаки каждого варианта заболевания, а стремление к получению биоптата большего объема либо к повторным биопсиям не всегда оправдано у этой достаточно тяжелой группы больных. Кроме того, показано, что изменения в паренхиме легких при ИИП имеют неоднородный характер, и у одного и того же пациента могут быть разные варианты ИИП [3]. Согласительная комиссия ATS/ERS [4] предложила использовать рентгенологические критерии для определения вероятного диагноза без биопсии легких [4–9]. Из этих же соображений предлагают ставить диагноз ИИП «от противного», т. е. путем исключения других интерстициальных заболеваний, вызванных известными причинами [4–6]. Заметим, однако, что для надежного исключения указанных заболеваний требуется опять-таки биопсия.

Таблица 3. Диагностика лимфаденопатий переднего средостения

Заболевание	Всего	Метод диагностики	
		Пункция	ПМС ¹
Лимфогранулематоз	42	8	34
Неходжкинские лимфомы	11	4	7
Медиастинальная форма рака легкого	10	—	10
Итого	63	12	51

¹ПМС – парастернальная медиастиноплевроскопия.

Поскольку в данной статье идет речь об оперативных вмешательствах, носящих сугубо диагностический характер, то обсуждаться должна только одна позиция, а именно: соотношение «польза/риск» для каждого конкретного пациента. В этой связи актуален вопрос об адекватности минимально инвазивных и, следовательно, наименее травматичных методов биопсии, таких как трансбронхиальные и трансторакальные игловые биопсии и ТББЛ. Но данные методы биопсии приносят, как известно, наименьший объем биоптата. Как видно из таблицы 1, самая высокая информативность (90,2%) ТББЛ имела место при карциноматозе легких. Аналогичные цифры приводятся другими авторами [10]. Можно считать, что проблема верификации злокачественных ДПЛ решается с помощью ТББЛ достаточно успешно. Об этом говорит также и то, что на хирургическую диагностику поступало сравнительно мало больных с направительным диагнозом «карциноматоз».

Саркоидоз остается наиболее часто наблюдаемым заболеванием у пациентов с синдромом ДПЛ/ЛАП. Обнаружение в биоптате патогномных для саркоидоза неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранул являлось основанием для того, чтобы вкупе с характерной клинко-рентгенологической картиной поставить диагноз этого заболевания. При наличии выраженной ЛАП бронхопультмональных и/или центральных медиастинальных лимфатических узлов задача биопсии весьма просто решается при бронхоскопии под УЗ-контролем (EBUS). Наше учреждение лишь недавно получило соответствующую аппаратуру, и здесь наши достижения, хотя и многообещающие, пока не заслуживают обсуждения.

Какой же способ биопсии предпочесть?

ТББЛ, по нашим данным, обеспечивает материал, достаточный для постановки диагноза в 60,9% случаев, другие авторы приводят более высокую результативность за счет сочетания ТББЛ и бронхоальвеолярного лаважа – 82,9% [10]. Следовательно, около трети пациентов с клиничко-рентгенологическим диагнозом «саркоидоз» будут нуждаться в хирургических методах диагностики. В случаях ЛАП без поражения легочной ткани достаточно выполнения медиастиноскопии по Карленсу.

Всегда ли нужна биопсия легкого?

Этот вопрос решается индивидуально. Для уточнения стадии заболевания это целесообразно, особенно, если клиничко-рентгенологическая картина отличается от типичной. С другой стороны, современные методы лучевой диагностики, в частности КТ высокого разрешения, выявляют поражения паренхимы легких с высокой точностью и на ранних стадиях. Следовательно, в случаях, когда хирургическая биопсия легкого по каким-либо причинам представляет риск, ее можно избежать.

При синдроме ДПЛ могут применяться два варианта диагностической операции: видеоторакоскопия и открытая биопсия легкого через торакотомный доступ. В работе Miller *et al.* [11] путем сравнения рандомизированных групп больных не выявлено каких-либо преимуществ того или иного из вышеупомянутых способов. Технический прогресс и накапливающийся опыт хирургов скорее всего решат этот вопрос в пользу ВТС.

Хирургическая эндоскопическая диагностика при медиастинальных лимфомах технических сложностей не представляет, за исключением случаев медиастинальной компрессии, когда мы наблюдали осложнения, описанные выше. Внедрение пункционных биопсий под контролем УЗИ и КТ с иглами, позволяющими получать «столбик» ткани, практически вытеснило медиастиноскопию и существенно упростило диагностический процесс не в ущерб качеству диагностики. Данный факт также наглядно демонстрирует преимущества минимально инвазивных методик среди диагностических вмешательств.

Диагностические вмешательства, ведущие к излечению опосредованно, через установление правильного диагноза, безусловно, должны сопровождаться минимальным риском для пациента. Между тем сообщают о 4,4% летальности после ВТС-биопсий легкого у больных с ИИП [7]. Единственный способ избежать подобных неприятностей – тщательный выбор метода биопсии и правильная оценка риска предстоящей операции.

Выводы

1. Стратегия биопсийной диагностики при внутригрудных ЛАП и синдроме ДПЛ заключается в принципе «от простого к сложному», начиная с бронхологических и пункционных методов и заканчивая хирургическими методами диагностики. Показания к хирургическим методам возникают тогда, когда комплексная оценка данных обследования больного с ДПЛ, в т. ч. заключение морфолога по биоптату, не приводит к диагнозу.

2. Диагноз саркоидоза и ИИП должен ставиться с учетом всех характеристик болезни: клинических, лучевых, лабораторных и морфологических.

3. Прогресс в биопсийной диагностике при синдромах ЛАП/ДПЛ должен идти по пути развития и совершенствования минимально инвазивных технологий, что повышает безопасность диагностических вмешательств не в ущерб их информативности.

Литература

1. Мотус И.Я., Гринберг Л.М., Болдогов Д.Г., Сипейко Л.М., Сорокина Н.Д. Диагностика лимфогранулематоза средостения // Рос. онкологический журнал. № 5. 2002. С. 18–21 [Motus I.Ya., Grinberg L.M., Boldogov D.G., Sipejko L.M., Sorokina N.D. Diagnostikalimfогranulematosasredosteniya // Ros. onkologicheskij zhurnal. 2002. № 5. S. 18–21 (in Russian)].
2. Шулуток А.М., Овчинников А.А., Ясногородский, О.О., Мотус И.Я. Эндоскопическая торакальная хирургия. М.: Медицина, 2006. 385 с. [Shulutko A.M., Ovchinnikov A.A., Yasnogorodskij O.O., Motus I.Ya. Endoskopicheskaya orakalnaya hirurgiya. M.: Medicina, 2006. 385 s. (in Russian)].
3. Flaherty K.R., Travis W.D., Colby T.V., Toews G.B., Kazerooni E.A., Gross B.H., Jain A., Strawderman III R.L., Flint A., Lynch III J.P., Martinez F.J. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias // Am J Respir Crit Care Med. 2001. Vol. 164. P. 1722–1727.
4. Demedts N., Costabel U. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am J Respir Crit Care Med. 2002. Vol. 165. P. 277–304.
5. Авдеев С.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: особенности клинической картины и лечения // Фарматека. 2009. № 19. С. 12–19 [Avdeev S.N. Ideopaticheskieinterstitsialnienpnevmonii: osobennosti klinicheskoy kartinii lecheniya // Farmateka. 2009. № 19. S. 12–19 (in Russian)].
6. Coutinho G.F., Pancas R., Magalhaes E., Bernardo J.E., Eugenio L., Antunes M.J. Diagnostic value of surgical lung biopsy: comparison with clinical and radiological diagnosis // Eur J Cardiothoracic Surg. 2008. Vol. 33. P. 781–785.
7. Kreider M.E., Hansen-Flaschen J., Ahmad N.N., Rossman M.D., Kaiser L.R., Kucharczuk J.C., Shrager J.B. Complications of Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in Patients with Interstitial Lung Disease // Ann Thorac Surg. 2007. Vol. 83. P. 1140–1145.
8. Wuyts W. Surgical lung biopsy is not the golden standard in diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases // Eur J Cardiothorac Surg. 2008. Vol. 34. № 6. P. 1271–1272.
9. Fishbein M.C. Diagnosis: to biopsy or not to biopsy: assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis // Chest. 2005. Vol. 128. Suppl. 1. P. 520–525.
10. Сивокозов И.В., Шмелев Е.И., Ловачева О.В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких // Медицинский совет. 2013. № 11. С. 58–61 [Sivokozov I.V., Shmelev E.I., Lovacheva O.V. Trudnosti differentsialnoj diagnostiki disseminirovannykh processov v legkih // Medicinskij sovet. 2013. № 11. P. 58–61 (in Russian)].
11. Miller J.D., Urschel J.D., Cox G., Olak J., Young J.E.M., Kay J.M., McDonald E.A. Randomized, Controlled Trial Comparing Thoracoscopy and Limited Thoracotomy for Lung Biopsy in Interstitial Lung Disease // Ann Thorac Surg. 2000. Vol. 70. P. 1647–1650.

Гигантская хондронидная гамартома легкого множественно-узловатого строения

Д.м.н. Л.М. Гринберг^{1,2}, Н.Е. Костерина², П.Б. Коротков²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Екатеринбург

²БУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

В статье приведено наблюдение гигантской хондронидной гамарты легкого множественно-узловатого строения, диагностированной у молодого мужчины при проведении профилактического флюорографического обследования легких. По данным компьютерной томографии, гигантская опухоль располагалась в нижней доле левого легкого и была образована сливающимися узлами и криптами с точечными обызвествлениями по типу «попкорн», расположенными на фоне неравномерно утолщенных стенок бронхов. В качестве оперативного лечения пациенту была выполнена нижняя лобэктомия слева. По данным патоморфологического исследования резектата легкого, опухоль была образована сливающимися узлами из пластинчато-ветвистых структур и долек очагово кальцинированного зрелого гиалинового хряща, разделенных прослойками волокнистой соединительной и жировой ткани. Отличительными рентгенологическими и патоморфологическими чертами данного случая являлись гигантские размеры легочной гамарты (ЛГ) и ее множественно-узловатое строение. Следует отметить, что гигантские хондронидные ЛГ встречаются крайне редко, особенно множественно-узловатого строения, не упоминаются в основных рентгенологических и патоморфологических руководствах и классификациях и имеют определенные рентгенопатоморфологические особенности. Рентгеноморфологические признаки вышеописанного случая подтвердили высокую ценность компьютерной томографии легких как оптимального метода визуализации кальцинатов и включений жира в опухолевой ткани. Присутствие жировой ткани в медленно растущем опухолевом узле является достоверным критерием ЛГ, что может способствовать дооперационной верификации процесса и, тем самым, улучшать качество оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: гигантская гамартома легкого, рентгеноморфологические признаки.

Для цитирования: Гринберг Л.М., Костерина Н.Е., Коротков П.Б. Гигантская хондронидная гамартома легкого множественно-узловатого строения // РМЖ. 2017. № 3. С. 218–220.

ABSTRACT

Giant chondroid pulmonary hamartoma with multiple nodular structure

L.M. Grinberg^{1,2}, N.E. Kosterina², P.B. Korotkov²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg

² Sverdlovsk regional anti-tuberculosis dispensary, Ekaterinburg

The paper describes a giant chondroid pulmonary hamartoma (CPH) with multiple nodular structure, diagnosed in young men by chest X-Ray. According to CT giant tumor was located in the lower lobe of the left lung and was formed by merging nodes and crypts with "popcorn" calcifications with irregular thickened bronchial walls. The patient underwent left lower lobectomy. Results of pathological examination of pulmonary tumor showed merging nodes with plate-branched structure and focal calcificated lobules of mature hyaline cartilage, separated by layers of fibrous connective and fatty tissue. The distinctive radiographic and pathologic features of this case are the giant size of CPH and its multiple nodular structure. The giant CPHs are extremely rare, especially with multiple nodular structure, are not mentioned in main radiological and pathological guidelines and classifications, and have some radiographic and pathological features. Radiological and morphological features of this case confirmed high value of pulmonary CT as the optimal visualization method of calcifications and fat inclusions in tumor tissue. Fat tissue in a slowly growing tumor node is a reliable criterion of CPH, that can facilitate pre-operative verification and thereby improve the quality of care.

Key words: giant pulmonary chondroid hamartoma, radiographic and morphologic signs.

For citation: Grinberg L.M., Kosterina N.E., Korotkov P.B. Giant chondroid pulmonary hamartoma with multiple nodular structure // RMJ. 2017. № 3. P. 218–220.

Введение

Легочная гамартома (ЛГ) – часто встречающаяся многокомпонентная доброкачественная опухоль, образованная тканями, которые в норме присутствуют в легких (хрящевая, гладкомышечная, жировая, эпителиальная ткань). В типичных случаях ЛГ – это периферически расположенное шаровидное образование размером до 2,5–4,0 см, дольчатого строения, представленное преимущественно хрящевой тканью. Частота эндобронхиальных гамарт не превышает 10% [1–4]. Обычно хондронидные ЛГ типичного

строения и размеров не представляют существенных трудностей в плане диагностики и хирургического лечения.

Следует отметить, что гигантские гамарты легкого встречаются крайне редко, не упоминаются в основных руководствах и классификациях, имеют определенные рентгенопатоморфологические особенности и до настоящего времени описываются как казуистические случаи [5–12].

Представляем собственное наблюдение гигантской хондронидной ЛГ множественно-узловатого строения.

Описание клинического случая

Пациент Д., 23 года, поступил в январе 2015 г. в хирургическую клинику Свердловского областного легочного центра с диагнозом «образование нижней доли левого легкого неясного генеза» для оперативного лечения. Патология выявлена при устройстве пациента на работу, ранее за медицинской помощью не обращался и не имеет рентге-

нологического архива, а из жалоб отмечает лишь одышку при интенсивной физической нагрузке.

На цифровой флюорограмме определяется высокоинтенсивное затемнение неправильной формы, неоднородной структуры (ноздреватое), с довольно четкими наружными контурами, расположенное в нижнем легочном поле слева (рис. 1, а, б). На КТ грудной полости выявлено субтотальное неоднородное поражение паренхимы VIII, IX и X сегментов левого легкого в виде сливающихся узлов и крипт, расположенных на фоне неравномерно утолщенных стенок бронхов (рис. 1, в, г). В указанных структурах определяются точечные обызвествления по типу «попкорн».

Основные лабораторные и функциональные тесты в норме. При бронхоскопии патологии не выявлено, трансбронхиальная биопсия не дала информативного материала. Выполнена нижняя лобэктомия слева. Интраоперационное патоморфологическое исследование показало, что большая часть удаленного образования представлена зрелой тканью гиалинового хряща.

Патоморфологическое исследование

Макроскопически (рис. 2, а): в VIII, IX и X сегментах нижней доли определяется образование неправильной овальной формы, размером 14,5×12,5×8,0 см, неоднородное, представлено сливающимися узлами плотной хрящевидной ткани серовато-желтого цвета различных размеров, с четким неровным контуром. Между узлами определяются участки респираторной ткани, а в узлах – ветвящиеся полости, представляющие собой просветы делящихся бронхов. Респираторная ткань умеренно запылена. Бронхоппульмональные лимфоузлы размерами 0,5–1,0 см, мягко-эластической консистенции, серо-черного цвета.

Микроскопически (рис. 2, б): опухоль преимущественно образована массами зрелого гиалинового хряща, который

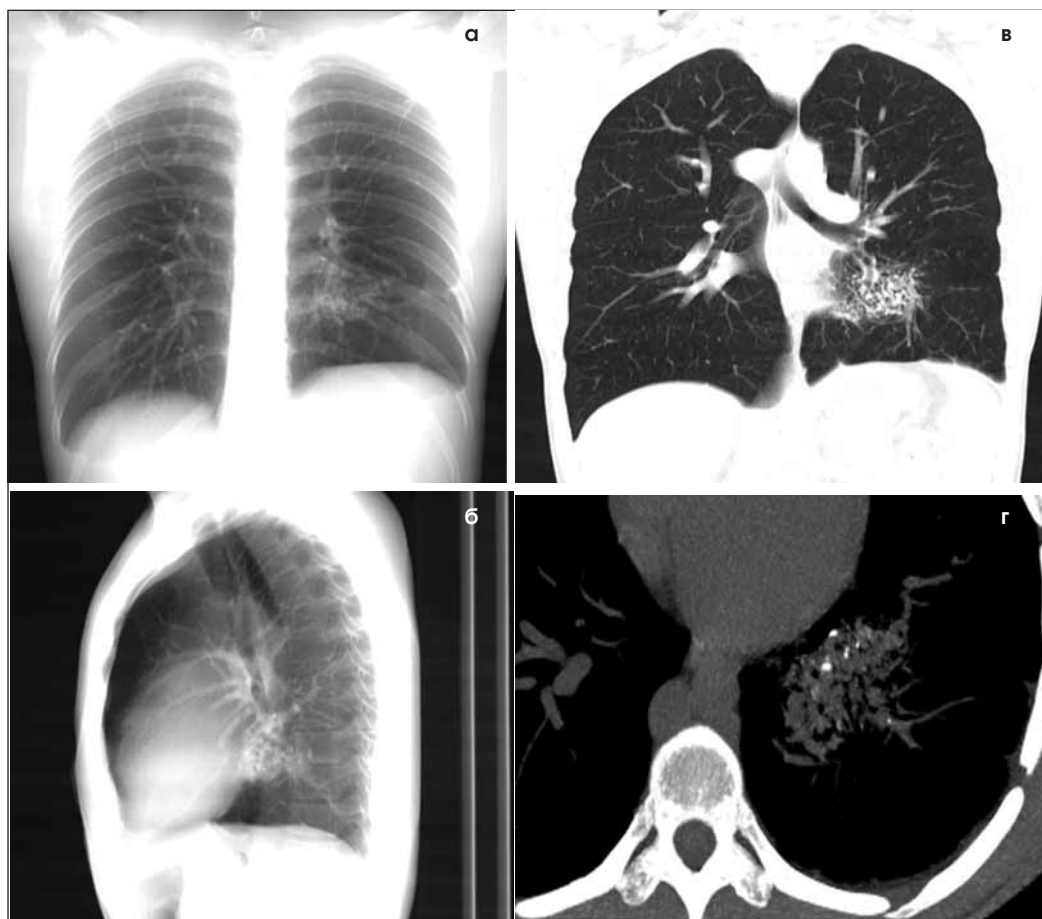


Рис. 1. Рентгенологическое исследование легких: а – цифровая рентгенограмма в прямой проекции. Нечеткое и неоднородное снижение пневматизации в нижнем легочном поле слева; б – цифровая рентгенограмма в боковой проекции. Неоднородное снижение пневматизации в нижнем легочном поле слева; в – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной полости, корональная плоскость. Овальное неоднородное образование в нижней доле слева, окутывающее нижний долевого бронх; г – МСКТ грудной полости, аксиальная плоскость. То же образование в нижней доле слева в виде множества сгруппированных узелков и обызвествлений по типу «попкорн»

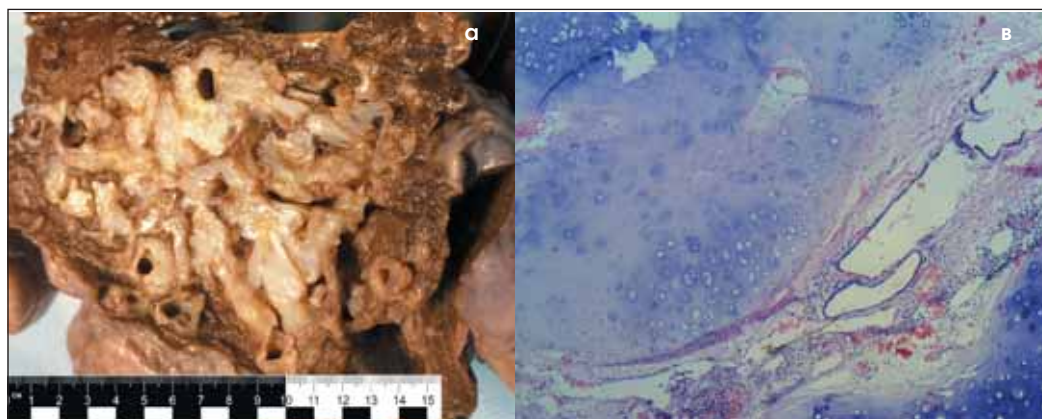


Рис. 2. Патоморфологическое исследование: а – макроскопическая картина. Сливающиеся узловатые образования серо-желтого цвета. Кисты – просветы бронхов. Фиксированный макропрепарат; б – микроскопическая картина. Пластины гиалинового хряща, жировая и соединительная ткань, эпителиальные структуры (окраска гематоксилин-эозином, ×40)

формирует множественные пластинчато-ветвистые структуры (крипты) и дольки, разделенные тонкими прослойками волокнистой соединительной и жировой ткани. Встречаются мелкие полости округлой и щелевидной формы, выстланные однослойным кубическим эпителием. Полости более крупного размера микроскопически представляют собой бронхи с резко гипертрофированными и деформированными хрящевыми пластинками и выстилкой из бронхиального эпителия. Слизистые железы в стенке этих бронхов отсутствуют. Встречаются мелкие участки кальцификации хрящевой ткани. Капсула не определяется.

Заключение: гигантская хондроматозная гамартома множественно-узловатого строения.

Обсуждение

ЛГ – многокомпонентная опухоль, построенная из хрящевой, жировой, гладкомышечной, фиброзной и костной тканей, сочетающихся в различных соотношениях, а также с наличием полостных структур, выстланных респираторным эпителием. В классификации опухолей легких ВОЗ (2004) были упразднены варианты ЛГ (хондроматозный и лейомиоматозный), которые выделялись в предыдущих классификациях ВОЗ [1–4].

По данным ряда авторов, ЛГ образуются из задержавшихся в развитии камбиальных клеток перибронхиальной соединительной ткани, а эпителий вовлекается вторично из пограничной легочной ткани в процессе роста образования. Другие авторы считают, что в формировании ЛГ участвуют мезодермальный и энтодермальный зачатки бронха, поэтому эпителиальные структуры также являются первичным компонентом опухоли [3].

Наиболее часто ЛГ встречаются у мужчин среднего и пожилого возраста, крайне редко у детей. ЛГ чрезвычайно редко бывают множественными, еще реже озлокачиваются. При периферической локализации ЛГ клинически протекают бессимптомно, а в случае внутрибронхиальной локализации проявляются симптомами бронхиальной обструкции. Типичные ЛГ растут медленно: так, период удвоения объема опухоли составляет обычно более 400 дней. Размеры ЛГ вариabельны, они могут быть и более 10 см в диаметре, однако в подавляющем большинстве случаев их диаметр не превышает 2,5–4,0 см [1–4].

Обзорная рентгенография при ЛГ неспецифична: выявляются четко очерченные образования с гладкими или дольчатыми контурами. Может наблюдаться кальцификация, в классическом варианте в форме «попкорна», жир определить сложно [1–4, 13–15]. Компьютерная томография оптимальна для визуализации кальцификатов (5–50% случаев) и включений жира (более 50% случаев). Присутствие жировой ткани в четко очерченном солитарном узле, который не демонстрирует признаков быстрого роста, является достоверным критерием ЛГ [13–15].

Гистологически ЛГ имеют дольчатое строение, основным компонентом долек является гиалиновый хрящ. Дольки различных размеров разделены прослойками фиброзной, жировой, гладкомышечной ткани, с заключенными в них полостями различных формы и размера. Полости выстланы кубическим или призматическим эпителием, который отличается от бронхиального эпителия лишь на ультраструктурном уровне (отсутствуют бокаловидные и реснитчатые клетки). Могут встречаться участки кальцификации и оссификации преимущественно в хрящевой ткани [1–4].

В литературе описаны единичные случаи ЛГ гигантских размеров – до 20 см и более, с субтотальным поражением доли легкого [5–12]. Все случаи гигантских ЛГ можно разделить на ЛГ преимущественно из гладкомышечной и жировой ткани [5, 6], кистозные ЛГ, большую часть объема которых составляют гигантские многокамерные кисты [7, 8], и ЛГ хондроидного типа [9–12].

Гигантские хондроидные ЛГ можно разделить на 2 группы. Первую составляют единичные случаи гигантских ЛГ типичного дольчатого строения, которые имеют сферическую или близкую к таковой форму и достигают 10 см и более [9, 10]. Вторую группу составляют несколько случаев хондроидных ЛГ [11, 12], которые по строению аналогичны нашему наблюдению. В этих случаях ЛГ представлены множественными сливающимися узелками, узлами и криптами, которые вместе с мелкими бронхами с гипертрофированными и деформированными хрящами образовывали неоднородное узловатое поражение в нижней доле легкого. Все пациенты – молодые люди. Диагноз до операции поставлен не был.

Заключение

Приведено наблюдение гигантской хондроидной гамартоты легкого множественно-узловатого строения. В морфогенезе образования, можно полагать, играет роль процесс слияния множественных преимущественно хондроидных узлов, включая мелкие бронхи в зоне поражения. Рентгеноморфологические признаки указывают на неоднородную структуру новообразования, с характерными особенностями, что может способствовать дооперационной верификации поражения и, следовательно, улучшению качества оказываемой медицинской помощи.

Литература

1. Travis W.D., Brambilla E., Miller-Hermelink H.K., Harris C. C., editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004.
2. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B., Shimosato Y., Brambilla E. In Collaboration with Sobin LH and Pathologists from 14 Countries. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3rd Edn Springer-Verlag; 1999.
3. Dail D.H., Hammar S.P., editors. Pulmonary Pathology. N Y: Springer-Verlag, 2007.
4. Weidner N. editors. Modern surgical pathology. 2nd ed. Philad.: Saunders Elsevier, 2009.
5. Ganti S., Milton R., Davidson L., Anik V. Giant pulmonary hamartoma. Case report // J of Cardiothoracic Surgery. 2006. Vol. 1. P. 19.
6. Minami Y., Iijima T., Yamamoto T., Morishita Y. et al. Diffuse pulmonary hamartoma: a case report // Pathology Research and Practice. 2005. Vol. 200. № 11–12. P. 813–816.
7. Zong Y., Sun X. A Rare Case of Giant Pulmonary Hamartoma // J of Pulmonary & Respiratory Medicine. 2014. Vol. 4. P. 205.
8. Ozbudak I.H., Dertsiz L., Bassorgun C., Ozbilim G. Giant cystic chondroid hamartoma of the lung // J Pediatric Surgery. 2008. Vol. 43. P. 1909–1911.
9. Gupta K.B., Tandon S., Mishra D.S., Marwah N. et al. Pulmonary Chondroid Hamartoma with Unusual Presentation // The Indian j of chest diseases & allied sciences. 2002. Vol. 44. P. 263–266.
10. Cakir E., Demirag F., Kaya S., Erturk H. Giant Pulmonary Hamartoma-Case Report and Review of the Literature // Solunum Hastahklari. 2007. Vol. 18. P. 162–166.
11. Lee S.Y., Park H.J., Lee C.S., Lee K.R. Giant pulmonary hamartoma // European J of Cardio-thoracic Surgery. 2002. Vol. 22. P. 1006.
12. Mingyu F., Yingying L., Lunxu L. Multiple Pulmonary Chondroid Hamartoma // J Thoracic Oncology. 2014. Vol. 9. P. 1053–1054.
13. Pulmonary hamartoma [electronic resource]: Radiopaedia. URL: <http://radiopaedia.org/articles/pulmonary-hamartoma-1>.
14. Cho W., Jeong Y.J., Lee C.H., Lee J.W. et al. Dynamic CT Findings of Pulmonary Hamartoma: A Comparison with Histopathologic Findings // J of the Korean Society of Radiology. 2013. Vol. 69(6). P. 449–455.
15. Khan A.N., Al-Jahdali H.H., Iron K.L., Arabi M. Solitary pulmonary nodule: A diagnostic algorithm in the light of current imaging technique // Avicenna J of Medicine. 2011. Vol. 1(2). P. 39–51.

Современная фармакотерапия бронхиальной астмы: приоритеты в достижении контроля вне зависимости от степени тяжести

Профессор Р.С. Фассахов

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены современные подходы к лечению больных тяжелой, трудноконтролируемой, несмотря на стандартную противовоспалительную терапию, бронхиальной астмой. Рассматривается фенотип-ориентированный подход, основанный на преимущественном использовании моноклональных антител против ИЛ5 (меполизумаба и реслизумаба), а также длительно действующих М-холиномиметиков (тиотропия), у пациентов с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы. Наряду с оценкой эффективности новых подходов к терапии детально анализируются возможные предикторы их эффективности. Подробно обсуждаются сложности в терапии бронхиальной астмы легкого течения, связанные с недооценкой заболевания пациентами и врачами и отсутствием комплаентности. Детально рассматриваются преимущества нового комбинированного препарата, в состав которого входят короткодействующий β_2 -агонист (сальбутамол) и ингаляционный глюкокортикостероид (беклометазона дипропионат), в терапии больных легкой бронхиальной астмой, а также возможности этого препарата, принимаемого «по требованию», достигать контроля при существенном снижении суточной дозы ингаляционного кортикостероида.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы, гетерогенность, М-холиномиметики, тиотропий, СабакКомб.

Для цитирования: Фассахов Р.С. Современная фармакотерапия бронхиальной астмы: приоритеты в достижении контроля вне зависимости от степени тяжести // РМЖ. 2017. № 3. С. 221–226.

ABSTRACT

Modern pharmacotherapy of bronchial asthma: priorities in achieving control, regardless of the severity

Fassakhov R.S.

Kazan Federal University

The review considers modern approaches to the treatment of patients with severe bronchial asthma sustained to the standard anti-inflammatory therapy. The phenotype-oriented approach, based on the predominant nature of airway inflammation, consists of the use of monoclonal antibodies against IL5 (mepolizumab and reslizumab) in patients with the eosinophilic phenotype of bronchial asthma, as well as the advantages of long-acting M-cholinomimetics (tiotropium) in the case of hard-to-control bronchial asthma. Along with the evaluation of the new approaches to therapy, the possible predictors of the effectiveness of different therapy means are analysed. The article considers the difficulties in the treatment of mild asthma, caused by both underestimation of the disease by patients and doctors, and the lack of compliance. The advantages of the new combination drug, which includes short-acting β_2 -agonist (salbutamol) and inhaled glucocorticosteroid (beclomethasone dipropionate), are considered in detail in the treatment of patients with mild bronchial asthma. The drug is used on-demand and helps to achieve the disease control with a significant decrease in daily doses of an inhaled corticosteroid.

Key words: bronchial asthma, M-cholinomimetics, tiotropium, phenotypes, heterogeneity, SabaComb

For citation: Fassakhov R.S. Modern pharmacotherapy of bronchial asthma: priorities in achieving control, regardless of the severity // RMJ. 2017. № 3. P. 221–226.

Прогресс в изучении механизмов воспаления дыхательных путей (ДП) привел к пониманию бронхиальной астмы (БА) как гетерогенного заболевания и, как следствие, появлению целого ряда принципиально новых лекарственных средств терапии этого распространенного заболевания. Вместе с тем, в последние годы открыты новые терапевтические возможности и у хорошо известных препаратов. Все это нашло отражение в обновленных редакциях наиболее авторитетного международного документа, выпускаемого группой экспертов GINA[1], а также Национальных клинических рекомендаций по бронхиальной астме (2016)[2].

Гетерогенность БА. Согласно современным представлениям, БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных

путей и такими респираторными симптомами, как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и сопутствуют вариабельной обструкции дыхательных путей [2].

В клинике гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания. Чем же вызвана необходимость выделять фенотипы БА? Связано это, прежде всего, с тем, что имевший место до последнего времени традиционный подход к фармакотерапии БА сводился лишь к подбору оптимальных дозировок противовоспалительных препаратов (чаще всего – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или их комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА)) с повышением дозы для достижения эффекта и соответственно снижением дозы при достижении и поддержании контроля в течение достаточно длительного времени («ступенчатая терапия»).

Такой подход рассчитан на среднего больного БА и в конечном итоге оказывается успешным при аккуратном выполнении соответствующих ступеням терапии предписаний у значимого количества больных. Вместе с тем, как показывают реальная практика и многочисленные исследования, почти у половины страдающих БА, несмотря на проводимую терапию, не удается добиться удовлетворительного контроля заболевания [3, 4].

Помимо недостаточной комплаентности пациентов и ошибок в использовании ингаляторов, весомой причиной неполного контроля БА служит подход к лечению без учета механизмов воспаления дыхательных путей, которые обуславливают особенности клинического течения БА. В результате недостаточно эффективный ответ на стандартную противовоспалительную противоастматическую терапию заставил искать пути лечения, учитывающие гетерогенность БА.

Фенотипы БА. Активность генов под влиянием окружающей среды формирует внешние проявления (клиническую картину) заболевания, различающиеся у разных больных. Фенотип оказывает существенное влияние на диагностические подходы, выбор адекватной тактики лечения, прогноз. Так, аллергический фенотип БА, клинической особенностью которого является развитие приступов при контакте с причинными аллергенами, связан с *генетической предрасположенностью* к гиперпродукции IgE-антител. Изменение условий окружающей среды (цветение аллергенных растений, увеличение популяции клещей рода *Dermatophagoides* и т. д.) приводят к развитию клинических проявлений БА у этих пациентов. Если врач не имеет представлений об этом фенотипе, прогноз заболевания весьма неблагоприятный: сохраняющееся воздействие аллергенов приводит к рецидивирующему тяжелому течению заболевания, необходимости использования высоких доз противовоспалительных препаратов, включая системные стероиды, что сопровождается побочными эффектами, а хронизация воспаления ДП – к ремоделированию и формированию необратимого компонента обструкции, как следствие, снижению эффективности бронхолитической терапии. Вместе с тем знание об аллергической природе и конкретных аллергенах позволяет применить такие эффективные только для больных с данным фенотипом БА методы лечения, как элиминационный режим (для больных с пыльцевой аллергией – смена географического региона на период цветения, для больных с аллергией на домашних животных – исключение контактов с ними) и специфическая иммунотерапия аллергенами.

Для выделения фенотипов используют 2 подхода: по ведущему признаку [5] и так называемый кластерный анализ [6].

Таблица 1. Классификация фенотипов БА

По ведущему триггеру	По клиническим проявлениям	По характеру воспаления
1. Аллергический 2. Неаллергический 3. Аспириновый 4. Инфекционно-зависимый 5. Индуцированный физической нагрузкой	1. Преастма у детей: свистящее дыхание, провоцируемое ОРВИ свистящее дыхание, провоцируемое различными триггерами 2. С частыми обострениями 3. С необратимой обструкцией	1. Эозинофильный 2. Нейтрофильный

Предлагаемая в настоящее время классификация фенотипов по ведущему признаку основана на разделении по 3-м параметрам: ведущий триггер, клинические особенности и характер воспаления воздухоносных путей (табл. 1).

При этом следует отметить, что до настоящего времени даже среди ведущих экспертов не имеется единой точки зрения на критерии выделения фенотипов, что связано прежде всего с отсутствием для большинства из них четко подтвержденных биомаркеров. Единственная объективно подтверждаемая отличительная характеристика фенотипов на сегодня – это наличие или отсутствие эозинофилии, в связи с чем наибольший прогресс в разработке новых подходов к терапии БА, основывающихся на выделении фенотипов, достигнут у больных с так называемым эозинофильным типом БА. Под *эозинофильной БА* понимают фенотип заболевания, при котором выявляют повышенное содержание эозинофилов в биоптатах ДП, мокроте или периферической крови (ПК). У больных БА, не получавших ИГКС, признаком эозинофильной астмы является присутствие эозинофилов, превышающее 2% от количества лейкоцитов в индуцированной мокроте [7].

Однако получение индуцированной мокроты – трудоемкий процесс, недоступный в условиях обычной клинической практики, в связи с чем для идентификации эозинофильного фенотипа используют общепринятый метод определения содержания эозинофилов в крови. При этом важным моментом является определение порогового содержания эозинофилов: по опубликованным в 2014 г. данным, эозинофильная природа заболевания подтверждается у больных с неконтролируемой БА при содержании эозинофилов в лейкоформуле более чем 300 клеток/мкл [8].

Клиническая характеристика эозинофильной БА. На важную роль эозинофилов в формировании клинической картины БА указывают результаты многочисленных исследований. Повышенное число эозинофилов (в смывах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже, или в слизистой бронхов) связано с неадекватным контролем симптомов БА [8]. Выявлена обратная корреляция количества эозинофилов в мокроте с показателями объема выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁) и PC₂₀ метахолина [9]. Эозинофильная астма ассоциировалась с высоким уровнем FeNO (77 ppb (37–122 ppb)), а также выраженностью гиперреактивности к маннитолу по сравнению с нейтрофильным, панцитопеническим и смешанным фенотипами [10].

Содержание эозинофилов может быть использовано и в качестве маркера для определения адекватности противовоспалительной терапии. Исследователи из Великобритании оценивали эффективность 2-х подходов при назначении базисной терапии БА: в одной группе использовали стандартную схему терапии по рекомендациям Британского торакального общества, тогда как в группе сравнения объем противовоспалительной терапии корректировали в соответствии с содержанием эозинофилов в мокроте, которое оценивали 9 раз в течение 12 мес. лечения.

Результаты через год терапии в группе, объем противовоспалительной терапии в которой соотносили с уровнем эозинофилов, были следующие:

– существенно снизилось количество тяжелых обострений БА (35 против 109; $p=0,01$), что проявилось в т. ч. в снижении количества госпитализаций (1 против 6; $p=0,047$), при этом средняя суточная доза ингаляционных или пероральных кортикостероидов между этими двумя группами не отличалась;

- в группе сравнения количество эозинофилов в мокроте было на 63% ниже, чем в группе, получавшей стандартную терапию ($p=0,002$).

На основании полученных результатов авторы заключили, что стратегия лечения, направленная на нормализацию количества эозинофилов в мокроте, уменьшает число обострений БА без применения большими дополнительными противовоспалительной терапии [11].

На важную прогностическую роль содержания эозинофилов в периферической крови указывают и опубликованные в 2015 г. результаты исследования с участием более чем 130 тыс. больных БА в Великобритании. Оказалось, что среди пациентов с содержанием эозинофилов в ПК более 400 клеток/мкл значительно чаще развивались тяжелые обострения БА, а показатели контроля заболевания (применение препаратов «скорой помощи», частота посещений врача и госпитализаций) были значительно хуже, чем у больных с содержанием эозинофилов ниже 400 клеток/мкл [12].

В связи с этим закономерно предположить, что у больных БА с преобладанием эозинофильного воспаления ДП перспективным для направленной патогенетической терапии является подавление активности эозинофилов, определяющая роль в формировании провоспалительного потенциала которых принадлежит интерлейкину-5 (ИЛ5).

ИЛ5 и эозинофилы. В дифференцировке и активации эозинофилов принимают участие многие цитокины: ИЛ3, ИЛ5, GM-CSF, эотаксин. Но среди них наиболее многогранными эффектами обладает ИЛ5, который:

- принимает участие в терминальной дифференцировке эозинофилов, в т. ч. при их активации непосредственно в воспаленных тканях;
- способствует хемотаксису эозинофилов в очаг аллергического или неаллергического воспаления;
- участвует в процессах активации и высвобождения эозинофилов катионных белков, оказывающих повреждающее действие на легочную ткань;
- угнетает процессы апоптоза эозинофилов и способствует увеличению выживаемости клеток в тканях, приводя к персистенции воспаления.

В связи с этим именно ИЛ5 был выбран в качестве наиболее перспективной мишени при разработке новых средств фенотип-ориентированной терапии БА. В настоящее время в США и Европе зарегистрировано 2 препарата: меполизумаб и реслизумаб, представляющие собой гуманизированные моноклональные антитела против ИЛ5, которые, связываясь с цитокином, препятствуют его взаимодействию с альфа-цепью расположенных на поверхности эозинофилов рецепторов для ИЛ5.

Меполизумаб. Результаты клинических исследований показали, что введение меполизумаба больным с тяжелой, рефрактерной к стандартной терапии (ИГКС+ДДБА) эозинофильной БА дозозависимо снижало количество клинически значимых (требующих назначения системных ГКС или неотложной помощи) обострений БА на 48% у получавших 75 мг меполизумаба, на 39% – у получавших 240 мг и на 52% – у получавших 750 мг 1 раз в 4 нед. [13].

Сравнительный анализ внутривенного и подкожного введения меполизумаба показал их сопоставимую эффективность в снижении числа тяжелых обострений, госпитализаций и влиянии на ОФВ₁ и качество жизни больных с тяжелой эозинофильной астмой [14].

Метаанализ 8 исследований (1707 участников) подтвердил эффективность препарата в снижении числа тяжелых обострений и улучшении показателей качества жизни [15].

Реслизумаб. Первые результаты показали, что применение реслизумаба (3 мкг/кг внутривенно) в течение 15 нед. терапии приводило к улучшению по сравнению с плацебо показателей проходимости бронхов и снижению количества обострений [16]. Результаты 2-х дубликативных многоцентровых исследований (232 центра по всему миру, 937 рандомизированных больных) подтвердили, что применение реслизумаба у больных с эозинофилией 400 клеток/мкл и более и как минимум одним тяжелым обострением БА в течение предыдущего года приводило к существенному снижению числа тяжелых обострений [17]. Положительный эффект реслизумаба на проходимость бронхов, потребность в препаратах «скорой помощи» и качество жизни также были значительно более выражены у больных с содержанием эозинофилов больше 400 клеток/мкл в 16-недельном исследовании [18].

Таким образом, реслизумаб эффективно снижал число обострений, а также улучшал показатели проходимости бронхов и качества жизни у больных с тяжелой неконтролируемой, несмотря на прием ИГКС/ДДБА, БА с содержанием эозинофилов в крови больше 400 клеток/мкл.

Говоря о препаратах этой группы в целом, можно заключить, что препараты моноклональных антител против ИЛ5 (реслизумаб и меполизумаб) имеют конкретную терапевтическую нишу – тяжелую, неконтролируемую приемом ИГКС и ИГКС/ДДБА эозинофильную астму, на долю которой, по последним данным, приходится около 1/3 от всех случаев тяжелой БА [19].

Каковы же перспективы для остальных пациентов? Выясняется, что прогресс в терапии тяжелой БА возможен не только в результате последних достижений медицинских технологий, которыми и являются высокоспецифичные моноклональные антитела против отдельных цитокинов. Последние исследования показали, что и хорошо известные препараты, в частности М-холиномиметики длительного действия, далеко не исчерпали свой терапевтический потенциал, что убедительно продемонстрировали исследования с применением хорошо зарекомендовавшего себя в терапии хронической обструктивной болезни легких тиотропия.

Тиотропий. Изучение эффективности тиотропия у больных с тяжелой неконтролируемой БА, проведенное в 2-х первых клинических исследованиях, показало, что добавление тиотропия (5 и 10 мкг/сут) больным с неконтролируемой, несмотря на прием высоких доз ИГКС с ДДБА, БА приводило к дозозависимому повышению ОФВ₁, а также значительно увеличивало время до первого тяжелого обострения БА (282 дней по сравнению с 228 в группе плацебо), в целом снижая риск обострений на 21% [20]. При этом добавление тиотропия приводило к достоверно более высокому повышению утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ОФВ₁, а также снижало симптоматику БА и увеличивало количество дней с контролируемой астмой по сравнению с удвоением дозы ИГКС, не отличаясь по эффективности от добавления салметерола [21].

На основании ретроспективного анализа данных клинических исследований у больных с неконтролируемой БА (симптомы БА или использование КДБА большинство дней в неделю, и/или 2 или более вызванных БА ночных пробуждений в неделю, и/или ОФВ₁ ≤ 70% от должной) авторы пришли к заключению, что положительный ответ на

тиотропий, а не на салметерол в качестве дополнительной к ИГКС терапии БА ожидаем у пациентов с сохраняющейся обструкцией дыхательных путей и/или положительным ответом на ингаляцию 4-х доз салбутамола [22].

Последующий анализ результатов этих исследований с выделением субгрупп пациентов показал, что снижение количества обострений при добавлении тиотропия к ИГКС или ИГКС/ДДБА наблюдалось вне зависимости от возраста и пола, индекса массы тела, выраженности обструкции и ее обратимости, расовой и этнической принадлежности и региона проживания, а также от аллергического статуса пациентов, включая уровень IgE и количество эозинофилов в периферической крови [23].

Проведенное в Великобритании исследование в реальной клинической практике с участием 2042 амбулаторных больных БА (83% из которых получали ИГКС, а 67% – комбинацию ИГКС/ДДБА), с единственным критерием исключения – наличием сопутствующей ХОБЛ – показали, что добавление тиотропия к получаемой терапии достоверно снижало число больных, у которых развилось по крайней мере 1 обострение БА, требующее назначения оральных ГКС, с 37% до 27% ($p < 0,001$) в течение 1-го года терапии, причем независимо от формы тиотропия – порошковый в дозе 17 мкг или Респимат 5 мкг [24], аналогичные результаты были получены и в другом подобном исследовании, проведенном в Турции [25].

Проведенный по результатам клинических исследований ретроспективный анализ экономической эффективности показал, что добавление тиотропия снижает стоимость терапии БА, не контролируемой приемом высоких доз ИГКС/ДДБА [26, 27].

Результаты этих исследований позволили включить тиотропий в рекомендации GINA на 4-й и 5-й ступенях терапии у взрослых пациентов с историей обострений БА [1]. Добавление тиотропия может служить альтернативой увеличению дозы ИГКС, а у пациентов с непереносимостью β_2 -агонистов – ДДБА на 4-й ступени, а также перед использованием дорогостоящих альтернатив в виде анти-IgE и анти-ИЛ5 антител и термопластики на 5-й ступени.

Таким образом, в настоящее время арсенал терапевтических средств для терапии тяжелой, плохо контролируемой БА существенно расширился и включает наряду с современными биопрепаратами для фенотип-ориентированной терапии хорошо известные лекарственные средства, применяемые до сих пор в терапии других обструктивных заболеваний, что существенно улучшило возможности для контроля симптомов заболевания и снижения риска тяжелых, в т. ч. жизнеугрожающих, обострений БА.

Именно тяжелая БА приводит к наиболее серьезным последствиям в виде трудно контролируемого течения и частых обострений, вплоть до фатального исхода. Однако к неблагоприятным последствиям может привести и неконтролируемое течение легкой БА. В последнее время эта группа пациентов осталась в известной степени вне внимания исследователей. На первый взгляд это вполне оправданно: само определение говорит о легком течении заболевания, казалось бы, не требующем особого внимания. Но последние исследования свидетельствуют, что ведущее значение в прогнозе заболевания играет не столько тяжесть течения, сколько возможность достижения контроля заболевания.

В настоящее время под легким понимают такое течение БА, при котором контроля удается добиться применением

β_2 -агонистов короткого действия (КДБА) по потребности и/или низких доз ИГКС либо других противовоспалительных препаратов, например антилейкотриенов [1]. Если говорить о состоянии больного до начала терапии, то при легкой интермиттирующей БА дневные симптомы развиваются не чаще раза в неделю, а ночные – до 2-х раз в месяц, ОФВ₁ и ПСВ больше 80%, а вариабельность ПСВ не превышает 20%, а при легкой персистирующей – соответственно днем чаще чем раз в неделю, но не ежедневно, ночные не чаще 2-х раз в месяц, ОФВ₁ и ПСВ больше 80% 1 раз в день, а вариабельность может не превышает 30%.

Распространенность легкой БА. Легкая БА занимает ведущее место по встречаемости: в исследовании AIRE показано, что пациенты с легкой БА среди 2803 больных БА в Западной Европе составляют 41% [3], в Канаде среди когорты в 150 тыс. пациентов – 67,1% [27], во Франции по результатам исследования CREDES – от 50 до 75% в разных возрастных группах [28]. Результаты отечественных исследований сопоставимы: по данным Н.М. Ненашевой и соавт. на долю легкой БА приходится 66% [29], однако обращает на себя внимание тот факт, что среди больных, регулярно обращающихся за амбулаторной медицинской помощью, больных с легкой БА всего 17% [30], т. е. большинство больных с легким течением БА не находятся под постоянным наблюдением.

Контроль при легкой БА. Как и при БА в целом, уровень контроля при легкой БА оставляет желать лучшего. В уже упоминавшемся исследовании AIRE полный контроль отмечен у 55% больных с легкой персистирующей БА, частичный – у 36%, и отсутствие контроля – у 9%, и существенно хуже контроль при легкой персистирующей БА – соответственно 21%, 56% и отсутствие контроля уже практически у каждого 4-го больного – 23% [3].

Среди российских больных БА, находящихся на 1–2-м шагах терапии по GINA, неконтролируемая БА выявлена также у 23%, у 38% отмечен частичный контроль [30].

Одним из неблагоприятных последствий неконтролируемого течения БА является развитие обострений, в т. ч. тяжелых и жизнеугрожающих, несмотря на легкое течение. В проведенном в 1990-х годах ретроспективном исследовании вызванных БА смертельных случаев среди детей и подростков в Австралии выявлено, что более 1/3 умерших страдали легкой формой заболевания [31]. Во Франции также практически каждый 3-й (30%) из 4087 госпитализированных по поводу обострения БА отмечал легкое течение (менее одного симптома в неделю в течение 3-х предшествующих госпитализации месяцев), и 53% без ИГКС [32]. По данным канадских исследователей (провинция Альберта), 37% из 197 пациентов, госпитализированных с обострением БА, составляли больные с легкой БА [33]. О том, что ситуация, к сожалению, практически не изменилась за последние 30 лет, свидетельствуют и результаты опубликованного в 2014 г. анализа 195 случаев смертельных исходов от БА за 2012 г. в Англии: каждый 10-й умерший страдал легкой формой БА [34].

Причины отсутствия контроля при легкой БА. Чем же вызвано отсутствие контроля у больных с легкой БА? Основной причиной являются отсутствие комплаентности и связанный с этим недостаточный объем противовоспалительной терапии. В Западной Европе регулярно принимали противовоспалительные препараты лишь 30% больных с легкой персистирующей БА [3], а в исследовании S. Salmeron et al. среди госпитализированных по поводу

СабаКомб®

НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГКОЙ АСТМЫ^{1,2}



Назначение фиксированной комбинации беклометазон+сальбутамол в составе СабаКомб® позволяет²:

снизить риск обострений у пациентов с БА

применять ИГКС в минимально необходимых дозах

уменьшить прием сальбутамола

увеличить приверженность пациентов терапии

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СабаКомб®. СабаКомб® представляет собой аэрозоль для ингаляций дозированный. Состав: в одной дозе препарата содержится: беклометазона дипропионат 250 мкг и сальбутамол 100 мкг. Показания к применению: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с астматическим компонентом. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет.

Chiesi
People and Ideas for Innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»:
127015, г. Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13, 3 этаж,
БЦ «Фактория»

1. Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. N Engl J Med 2007;356:2040-52. 2. Ненашева Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы. Медицинский Совет, №4 2016, с. 40-46.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

обострения больных с легкой БА 53% не получали ИГКС [32]. Еще более показательные в плане отсутствия комплаентности результаты приведены в исследовании Н.А. Boushey et al., сравнивших эффективность терапии легкой БА препаратами ГКС на постоянной основе и по требованию: все пациенты прошли индивидуальный 10-минутный инструктаж и получили письменное руководство, на каждом визите им напоминали о правилах приема препаратов по потребности, и тем не менее при обострении БА лишь 55% пациентов использовали будесонид [35].

Такие неудовлетворительные показатели комплаентности вызваны несколькими причинами. Во-первых, стероидофобией и непониманием больного: почему он с легкой формой БА должен лечиться такими тяжелыми препаратами, как гормоны?

Во-вторых, отсутствие очевидного для больного улучшения в первые дни терапии ИГКС: после ингаляции КДБА ему лучше уже через 10 мин, а здесь никакого эффекта нет!

Кроме того, следует иметь в виду, что примерно 1/3 больных БА предпочитают принимать препараты только при появлении симптомов [36], что противоречит правилу применения предназначенных для постоянного приема препаратов по интермиттирующей схеме [37]. Более того, почти каждый 2-й больной БА самостоятельно регулирует объем базисной терапии в зависимости от частоты и тяжести симптомов [38].

Наряду с традиционными мероприятиями, направленными на улучшение комплаентности, одним из подходов является назначение препарата в одном ингаляторе с бронхолитиком, как правило β_2 -агонистом короткого или длительного действия. И если использование комбинации ИГКС (будесонид или бекламетазона дипропионат) и ДДБА (формотерол) по требованию уже принято как терапия первого/второго выбора на 3-й и 4-й ступени согласно GINA [1], то первые исследования по использованию фиксированной комбинации ИГКС с короткодействующим β_2 -агонистом у пациентов с легкой БА проведены лишь несколько лет назад.

Речь идет прежде всего о работе итальянских пульмонологов под руководством профессора А. Рарі, опубликовавших результаты своего многоцентрового исследования BEST [39].

В 6-месячном многоцентровом рандомизированном исследовании (455 участников) больные были разделены на 4 группы: в 1-й группе назначалась терапия КДБА по потребности, во 2-й группе больные получали беклометазона дипропионат (БДП) по 250 мкг утром и вечером, в 3-й группе использовали в качестве базисной терапии комбинированный препарат беклометазона дипропионат/сальбутамол 250/100 мкг (зарегистрирован в РФ под названием СабаКомб) 2 раза в день (утром и вечером), а в 4-й группе СабаКомб 250/100 мкг был назначен в режиме «по требованию».

Результаты исследования:

- показатели проходимости бронхов (утренняя ПСВ, ОФВ₁ и ФЖЕЛ) в последние 2 нед. терапии в группе получавших СабаКомб по требованию были достоверно выше показателей у получавших только сальбутамол, и сопоставимы с показателями у получавших БДП 2 раза в день;

- у пациентов, получавших СабаКомб по требованию, отмечено значительное снижение числа обострений БА: среднее число обострений на одного пациента в год составило 0,74 по сравнению с 1,63 в группе получавших только сальбутамол ($p < 0,001$), 1,76 – в группе получавших СабаКомб 2 раза в день ($p < 0,001$) и 0,71 – в группе получавших БДП 2 раза в день;

- сопоставимые результаты в отношении показателей ФВД, снижения количества обострений и симптомов БА в группах принимавших СабаКомб по требованию и БДП на постоянной основе были получены на достоверно более низкой суммарной суточной дозе БДП в группе СабаКомба (в среднем 103 мкг/сут) по сравнению с 430 мкг/сут в группе БДП.

Полученные результаты позволили авторам прийти к обоснованному заключению, что у пациентов с легкой персистирующей БА применение комбинации ИГКС/КДБА (СабаКомб) не уступает по эффективности стандартной схеме – применению ИГКС на регулярной основе и КДБА по требованию, однако достигается этот эффект на существенно более низких дозах ИГКС.

Весьма интересным явились также и результаты интерактивного опроса, проведенного журналом The New England Journal of Medicine, где была опубликована статья А. Рарі et al. Читателям был предложен клинический пример пациентки с легкой персистирующей БА, не контролируемой несмотря на регулярный прием ИГКС, и предложено выбрать среди 3-х вариантов терапии: 1) СабаКомб по потребности; 2) антилейкотриеновый препарат и КДБА по потребности; 3) комбинация ИГКС/ДДБА утром и КДБА по потребности. Среди 6085 принявших участие в опросе (80% – врачи, 12% – работники здравоохранения и 8% – студенты) из 113 стран мира, включая Россию, практически равное количество участников выбрало терапию СабаКомбом (37,4%) и ИГКС/ДДБА (37,5%). Среди 340 поступивших в редакцию комментариев авторы, выбравшие терапию комбинацией беклометазон/КДБА (СабаКомб), указывали на достижение хорошего контроля БА, что, по их мнению, гарантирует вероятность ступенчатого снижения, а также отметили лучшую комплаентность и более низкую необходимую для контроля дозу ИГКС [40].

Новая комбинация беклометазон/сальбутамол (СабаКомб) при использовании у пациентов с легкой БА объединяет в себе препарат, купирующий симптомы, и противовоспалительный контролирующий препарат. Наличие в составе КДБА обеспечивает быстрый эффект, что воодушевляет пациентов. Применение СабаКомба по требованию приводит к улучшению показателей ФВД и снижению симптоматики БА и существенно уменьшает риск обострений, причем достигается это на более низких по сравнению с принятой схемой суммарных дозах ИГКС.

Таким образом, основной задачей врача при лечении пациентов с БА является достижение и поддержание контроля симптомов и снижение рисков последующих обострений, что является залогом успешного прогноза как при легкой БА, так и при тяжелой, трудноконтролируемой форме заболевания.

Литература

1. GINA Report 2016. – ginasthma.org
2. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii> [Klinicheskie rekomendacii: Bronhial'naja astma. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii> (in Russian)].
3. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B. et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) stud //Eur. Respir. J. 2000. Vol.16. P. 802–807.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких: каково их место в лечении этого заболевания?

Профессор А.В. Емельянов

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание, характеризующееся персистирующей бронхиальной обструкцией. Важную роль в его развитии и прогрессировании играет хроническое воспаление дыхательных путей, возникающее под влиянием табачного дыма и загрязнителей. В последние годы использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при ХОБЛ является предметом оживленных дискуссий. В настоящей статье обсуждается место комбинации ИГКС и длительно действующих β_2 -адреномиметиков (ИГКС/ДДБА) в лечении ХОБЛ. Имеющиеся результаты клинических исследований позволяют рекомендовать эти препараты при сочетании бронхиальной астмы и ХОБЛ. Они также показаны пациентам с частыми обострениями ХОБЛ, несмотря на терапию длительно действующими бронхолитиками и их комбинациями. Предикторы эффективности ИГКС/ДДБА изучены пока недостаточно и требуют валидации в проспективных исследованиях. При назначении этих препаратов необходимо учитывать соотношение их эффективности и безопасности. Для уточнения терапевтических возможностей «тройной» терапии (ИГКС/ДДБА/холинолитики длительного действия) у больных ХОБЛ необходимы дополнительные клинические исследования.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, β_2 -адреномиметики длительного действия.

Для цитирования: Емельянов А.В. Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких: каково их место в лечении этого заболевания? // РМЖ. 2017. № 3. С. 227–231.

ABSTRACT

The place of inhaled glucocorticoids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Emelyanov A.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a widespread disease characterized by the persistent airflow obstruction. An important role in its development and progression is played by the chronic inflammation of the respiratory tract that occurs under the influence of tobacco smoke and pollutants. In recent years, the use of inhaled glucocorticoids (IGC) in patients with COPD is the subject of heated debates. This article discusses the place of a combination of IGCs and long-acting beta 2-agonists (IGC/LABA) in the treatment of COPD. The results of clinical studies allow to recommend these drugs in case of a combination of asthma and COPD. They are also recommended for the patients with frequent exacerbations of COPD despite the therapy by long acting bronchodilators and their combinations. Predictors of the IGCs/LABA efficiency haven't been adequately studied yet and require validation in prospective studies. When prescribing these drugs one must consider their efficiency and safety ratio. Additional clinical studies are required to clarify the therapeutic possibilities of "triple" therapy (IGC/LABA/long-acting cholinolytics) in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled glucocorticoids, long-acting beta 2-agonists.

For citation: Emelyanov A.V. The place of inhaled glucocorticoids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // RMJ. 2017. № 3. P. 227–231.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – часто встречающееся заболевание, характеризуется персистирующей бронхиальной обструкцией. Важную роль в его развитии и прогрессировании играет хроническое воспаление дыхательных путей, возникающее под влиянием табачного дыма и загрязнителей. Основными симптомами ХОБЛ являются одышка и кашель с выделением мокроты [1].

Исследования, показавшие связь локального и системного воспаления со скоростью снижения функции легких, обострениями, индексом массы тела и кардиоваскулярным риском [2–5], а также результаты лечения бронхиальной астмы явились предпосылками для использования ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у больных ХОБЛ. Стероидная резистентность хронического воспа-

ления дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ [6] послужила причиной использования более высоких доз ИГКС, чем при бронхиальной астме (БА).

Монотерапия ИГКС при ХОБЛ

Попытка применения ИГКС при ХОБЛ была реализована в четырех длительных (3 года и более) многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях: European Respiratory Society study in chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP) и Copenhagen study (будесонид 800–1200 мкг/сут), Inhaled steroids in obstructive lung disease in Europe study (ISOLDE study, флутиказона пропионат 1000 мкг/сут) и Lung Health Study (триамцинолона ацетонид, 1200 мкг/сут), включавших более 3400 пациентов. В них было показано, что

3-летнее назначение изучаемых препаратов не оказывает достоверного влияния на величину ежегодного снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [7–11]. В группе больных с тяжелым течением заболевания, получавших флутиказона пропионат (ФП) и будесонид (БУД), отмечено достоверное улучшение качества жизни, снижение уровня маркеров системного воспаления, эпизодов ишемии миокарда и частоты обострений (на 25%) ХОБЛ [7, 8].

Эти данные были подтверждены в ходе метаанализа рандомизированных исследований продолжительностью не менее 6 мес. [12]. Среди побочных эффектов у пациентов отмечено достоверное снижение концентрации эндогенного кортизола (ФП), появление кровоточивости кожи (ФП, будесонид) и снижение плотности костной ткани позвоночника и бедра (триамцинолона ацетонид).

Таким образом, результаты приведенных выше исследований продемонстрировали отсутствие влияния ИГКС на скорость снижения бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ. Для достижения относительно небольшого терапевтического эффекта требовалось применение высоких доз этих препаратов, что усиливало их побочное действие и увеличивало стоимость лечения.

Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -адреномиметиков (ИГКС/ДДБА) при ХОБЛ

Многокомпонентная патофизиология, неполная удовлетворенность результатами монотерапии ИГКС, а также положительные эффекты, наблюдаемые при БА, явились предпосылками для назначения пациентам с ХОБЛ комбинации ИГКС/ДДБА.

При исследовании биоптатов слизистой оболочки бронхов и индуцированной мокроты было установлено, что комбинация ФП/салметерол (ФП/Салм), назначаемая в дозе 500/50 мкг 2 р./сут в течение 12 нед., снижает содержание нейтрофилов, абсолютное число эозинофилов, Т-лимфоцитов и тучных клеток у больных ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения [13], что было подтверждено при исследовании бронхоальвеолярного лаважа [14]. Полученные данные явились прямым подтверждением противовоспалительной активности комбинации ИГКС/ДДБА, которая, вероятно, лежит в основе клинической эффективности этих препаратов.

Характеристика основных клинических исследований комбинаций ИГКС/ДДБА при ХОБЛ продолжительностью 1 год и более представлена в таблице 1. Показано, что длительное (12–36 мес.) назначение этих препаратов у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения улучшает бронхиальную проходимость, снижает выраженность симптомов, потребность в бронхолитиках, частоту обострений средней тяжести и тяжелых обострений, а также улучшает качество жизни пациентов по сравнению с терапией монопрепаратами и плацебо [15–24]. В двух больших клинических исследованиях (TORCH и SUMMIT) не удалось доказать влияние ФП/Салм и комбинации флутиказона фуорат/вилантерол (ФФ/Вил) на выживаемость пациентов [18, 24].

Метаанализ 7 клинических исследований показал, что комбинация ИГКС/ДДБА превосходит ИГКС по влиянию на число обострений ХОБЛ [25]. Это объясняет, почему монотерапия ИГКС не рекомендуется для лечения ХОБЛ [1]. Особым показанием для назначения ИГКС/ДДБА служит

сочетание БА и ХОБЛ, при котором эти препараты должны назначаться в соответствии с общепринятыми международными рекомендациями [25].

Развернувшаяся в последние годы дискуссия о роли ИГКС/ДДБА в терапии ХОБЛ инициирована результатами исследований их эффективности (по сравнению с бронхолитиками длительного действия) и эффекта отмены ИГКС на течение заболевания, а также данными о возможных побочных эффектах.

В исследовании INSPIRE было показано, что общая частота обострений ХОБЛ у пациентов, получавших ИГКС/ДДБА и длительно действующий антихолинергический препарат (ДДАХ) тиотропия бромид, была сопоставимой. В первой группе чаще встречались обострения, требующие применения антибиотиков, а во второй – системных глюкокортикостероидов [19].

Эффективность и безопасность ИГКС/ДДБА и комбинаций 2-х длительно действующих бронхолитиков (ДДБА/ДДАХ) у больных ХОБЛ сравнивались в нескольких исследованиях, продолжающихся от 12 до 52 нед. [24, 26–30]. В трех из них использовалась комбинация индакатерол/гликопирроний (Инд/Глик), в остальных – вилантерол/умеклидиний. В качестве препарата сравнения применялся ФП/Салм.

Самым продолжительным стало исследование FLAME, в котором в течение 52 нед. больные ХОБЛ с ОФВ₁ 25–60%, имеющие 1 и более обострений в год, принимали Инд/Глик или ФП/Салм (см. табл. 1). Было показано, что частота обострений в первой группе на 11% ниже, чем во второй (3,59 vs 4,03; $p < 0,003$). Бронхолитические препараты в большей степени, чем ИГКС/ДДБА, увеличивали время до первого обострения любой тяжести [24]. Полученные результаты явились одним из обоснований для отнесения бронхолитиков длительного действия или их комбинаций к препаратам первого ряда при лечении ХОБЛ [1].

Тем не менее и это исследование не дает окончательного ответа на вопрос о месте ИГКС в лечении ХОБЛ. В группе получавших комбинацию ДДБА/ДДАХ частота обострений в среднем составляла 3,59 в год, что обосновывает необходимость назначения им тройной терапии (ИГКС/ДДБА/ДДАХ). Частота тяжелых обострений в исследуемых группах была сопоставимой. Различия между группами уменьшились у больных, имеющих 2 и более обострений ХОБЛ в предшествующий год [24].

Предикторы эффективности ИГКС/ДДБА

Возможными предикторами эффективности ИГКС при ХОБЛ с частыми обострениями являются положительный тест на обратимость обструкции (прирост ОФВ₁ на 12% и более и 400 мл и более), гиперреактивность бронхов, высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе и эозинофилия мокроты (>3%) и крови [31].

Одна из попыток выделить целевую группу больных ХОБЛ, которым показаны ИГКС, связана с использованием эозинофилов периферической крови как одного из наиболее доступных маркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей. По данным изучения биопсий слизистой оболочки бронхов и мокроты, эозинофильное воспаление имеется примерно у 10–40 % пациентов при стабильном течении ХОБЛ и мало зависит от выраженности бронхиальной обструкции [32, 33]. При ретроспективном анализе нескольких исследований показано, что эффективность ИГКС/ДДБА выше при уровне эозинофилов крови больше

Симбикорт® Турбухалер® – препарат первой линии терапии пациентов с тяжелыми степенями тяжести ХОБЛ^{1,2}



**Жизнь становится лучше,
если правильные вещи вместе**



- Снижает частоту обострений у пациентов с ХОБЛ¹
- Улучшает переносимость физической нагрузки²
- Облегчает утренние симптомы³

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbricort Turbuhaler)⁴

Регистрационный номер: ЛСР-002623/07. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и β_2 -адреностимуляторов короткого действия или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β_2 -адреностимуляторами длительного действия), ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ1 < 50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе. Детский возраст до 12-ти лет. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (приём формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала). Способ применения и дозы: Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы и легкой персистирующей формы течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта Турбухалера, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Бронхиальная астма. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день. Подострой (12-17 лет): Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. Дозу следует снизить до наименьшей, на фоне которой сохраняется оптимальный контроль симптомов бронхиальной астмы. После достижения оптимального контроля бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день, в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. ХОБЛ. Взрослые: 1 ингаляция Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта Турбухалера 320/9 мкг/доза пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол выводятся главным образом почками, при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата. Побочное действие: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β_2 -адреномиметиков нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение, симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированных 320/9 мкг/доза, содержащий 60 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Calverley et al. ERJ 2003; 22(6): 912-919. 2. Worth et al. Respir. Med. 2010; 104: 1450-1459. 3. Partridge M. R. et al. Ther. Adv. Respir. Dis. 2009; 3: 147-157. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение ЛСР-002623/07 от 07.09.2007 г.

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз»
Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

SYM_838 501 011_21/07/2015

Реклама

AstraZeneca

2% [34–36]. Опубликованные в настоящее время данные не позволяют сделать вывод об абсолютном числе этих клеток, которое может служить пороговой величиной для назначения ИГКС. Более того, в единственном проспективном исследовании (FLAME) не удалось обнаружить связи между эффективностью ФП/Салм и уровнем эозинофилов крови [24]. Очевидно, что вопрос о предикторах эффективности ИГКС при ХОБЛ нуждается в дальнейшем изучении.

Влияние отмены ИГКС на течение ХОБЛ с частыми обострениями

В нескольких исследованиях было установлено, что отмена ИГКС у больных ХОБЛ не приводит к увеличению числа обострений в период от года до 5 лет, но сопровождается достоверным снижением показателей легочной функции и качества жизни пациентов [22, 37]. Эти данные свидетельствуют о возможности отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ, особенно у тех, кому эти препараты были назначены необоснованно или у которых отсутствуют четкие клинические доказательства их эффективности. В эту же группу, вероятно, можно отнести пациентов, имеющих побочные эффекты при их назначении. Вместе с тем пока недостаточно ясна методика снижения дозы или отмены ИГКС.

Полученные данные особенно актуальны для стран Западной Европы, в которых более 70% пациентов с ХОБЛ получают высокие дозы ИГКС [38], при этом число пациентов с частыми обострениями не превышает 40% [39]. Выполненное недавно в реальной клинической практике исследование, включавшее 1111 больных ХОБЛ в 23 городах России, показало иную картину. Фенотип с частыми обострениями имели 51% пациентов, из которых лишь менее половины (44,7%) получали комбинацию ИГКС/ДДБА или ИГКС/ДДБА/ДДАХ [40]. Вероятными причинами не-

рационального использования этих препаратов были особенности системы льготного лекарственного обеспечения больных ХОБЛ, недостаточное знакомство врачей с национальными и международными рекомендациями.

Безопасность ИГКС/ДДБА

В клинических исследованиях показано, что использование высоких доз различных ИГКС ассоциировано с повышенной частотой развития кандидоза полости рта, осиплости голоса, кровоточивости кожи и пневмонии [1]. Последняя чаще встречалась у больных пожилого и старческого возраста, с низкими уровнями ОФВ₁ (<50% от должного), индекса массы тела, выраженной одышкой и уровнем эозинофилов периферической крови менее 2% [18, 41, 42]. Лечение ИГКС не сопровождалось увеличением числа летальных пневмоний. Механизмы развития этого побочного эффекта изучены недостаточно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при появлении признаков обострения ХОБЛ на фоне лечения ИГКС/ДДБА следует обязательно выполнять рентгенографию органов дыхания в 2-х проекциях с целью исключения легочной инфильтрации и назначения антибактериальной терапии в случае ее развития.

Связь между приемом ИГКС, снижением плотности костной ткани, развитием катаракты, туберкулеза, сахарного диабета и его прогрессированием отмечена в некоторых наблюдательных исследованиях, но изучена пока недостаточно [1].

Дозозависимость указанных выше побочных эффектов ИГКС привела к обсуждению целесообразности использования высоких доз этих препаратов у пациентов с ХОБЛ. Как правило, в странах Северной Америки зарегистрированные дозы ИГКС примерно в 2 раза ниже, чем в странах Европы и в России. При исследовании новой комбинации ФФ/Вил было показано, что повышение дозы ФФ до

Таблица 1. Характеристика основных клинических исследований применения комбинации ИГКС/ДДБА у больных ХОБЛ продолжительностью 1 год и более

Автор/название исследования	Исследуемые препараты	Длительность исследования	Характеристика больных ХОБЛ (ОФВ ₁ от должного (%), число пациентов)	Препараты сравнения
Szafranski et al., 2003 [15]	БУД 160 мкг/Ф 4,5 мкг 2 инг. 2 р./сут	12 мес.	ОФВ ₁ <50%, n=812	БУД, Ф, плацебо
Calverley et al., 2003 [16]	БУД 160 мкг/Ф 4,5 мкг 2 инг. 2 р./сут	12 мес.	ОФВ ₁ <50%, n=1022	БУД, Ф, плацебо
Calverley et al., 2003 [17] (Tristan)	ФП 500 мкг/Салм 50 мкг 1 инг. 2 р./сут	12 мес.	ОФВ ₁ 25–70%, n=1465	ФП, Салм, плацебо
Calverley et al., 2007 (TORCH) [18]	ФП 500 мкг/Салм 50 мкг 1 инг. 2 р./сут	36 мес.	ОФВ ₁ <60%, n=6184	ФП, Салм, плацебо
Wedzicha et al., 2008 (INSPIRE) [19]	ФП 500 мкг/Салм 50 мкг 1 инг. 2 р./сут	104 нед.	ОФВ ₁ <50%, n=1323	ТБ
Calverley et al., 2010 [20]	БДП 100 мкг/Форм 6 мкг 2 инг. 2 р./сут	48 нед.	ОФВ ₁ 30–50%, n=718	БУД/Форм, Форм
Wedzicha et al., 2014 (FORWARD) [21]	БДП 100 мкг/Форм 6 мкг 2 инг. 2 р./сут	48 нед.	ОФВ ₁ 30–50%, n=1119	Ф
Magnussen et al., 2014 (WISDOM) [22]	ФП 500 мкг/Салм 50 мкг 1 инг. 2 р./сут, ТБ 18 мкг 1 инг. 1 р./сут	52 нед.	ОФВ ₁ <50%, n= 2485	Салм, ТБ
Vestbo et al. 2016 (SUMMIT) [23]	ФФ/Вил 100/25 мкг 1 инг. 1 р./сут	104 нед.	ОФВ ₁ 50–70%, n=16590	ФФ, Вил, плацебо
Wedzicha et al., 2016 (FLAME) [24]	ФП 500 мкг/Салм 50 мкг 1 инг. 2 р./сут	52 нед.	ОФВ ₁ 25–60%, n=3362	Инд/Глик

Примечание. БДП – бекламетазона дипропионат, БУД – будесонид, Вил – вилантерол, Глик – гликопирроний, Инд – индекатерол, Салм – салметерол, ТБ – тиотропия бромид, Ф – формотерол, ФП – флутиказона пропионат, ФФ – флутиказона фураат

200 мкг/сут не приводит к улучшению функции легких и снижению частоты обострений по сравнению с дозой 100 мкг. Частота пневмонии была одинаковой в группах, получавших в течение 1 года ФП/Салм (500/50 мкг 2 р./сут) и ФФ/Вил (100/25 мкг 1 р./сут) [43, 44].

Комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ

Использование тройной терапии представляется логичным у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, выраженными симптомами и высокой частотой обострений несмотря на использование бронхолитиков или комбинации ИГКС/ДДБА. Показано, что добавление ДДАХ к комбинации ИГКС/ДДБА в течение 52 нед. приводит к дополнительной бронходилатации и снижает частоту обострений ХОБЛ [45]. Положительное влияние тройной терапии на функцию легких, клинические симптомы, а также качество жизни пациентов с ХОБЛ по сравнению с ИГКС/ДДБА было установлено в исследованиях меньшей продолжительности [46–49]. Менее изучены эффекты добавления ИГКС к комбинации ДДАХ/ДДБА.

Заключение

Таким образом, комбинации ИГКС/ДДБА сохраняют свое место в лечении ХОБЛ, что подтверждено в опубликованных недавно международных рекомендациях [1]. Имеющиеся данные позволяют рекомендовать эти препараты при лечении пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, а также при ХОБЛ с частыми обострениями (2 и более в год) или одной госпитализацией в год несмотря на терапию длительно действующими бронходилататорами (ДДАХ или ДДБА/ДДАХ). Препараты эффективности ИГКС/ДДБА изучены пока недостаточно. Можно ли использовать при лечении пациентов с ХОБЛ минимальные эффективные дозы ИГКС, которые ниже официально зарегистрированных? Для окончательного ответа на этот вопрос необходимы дополнительные клинические исследования.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2017 // www.goldcopd.com (дата обращения: 08.02.17)
2. St nescu D., Sanna A., Veriter C. et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils // *Thorax*. 1996. Vol. 51. P. 267–271.
3. Cao C., Wang R., Wang J. et al. Body Mass Index and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7(8). P. e4389. doi: 10.1371/journal.pone.0043892
4. King P. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer // *Clin Transl Med*. 2015. Vol. 4. P. 26. doi: 10.1186/s40169-015-0068-z
5. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype // *PLoS One*. 2012. Vol. 7(5). P. e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483
6. Barnes P. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. P. 636–645.
7. Burge P.S. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study // *Thorax*. 1999. Vol. 54(4). P. 287–288.
8. Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial // *BMJ*. 2000. Vol. 320 (7245). P. 1297–1303.
9. Pauwels R.A., Lofdahl C.-G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 340(25). P. 1948–1953.
10. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 343 (26). P. 1902–1909.
11. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. 1999. Vol. 353(9167). P. 1819–1823.

12. Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effect of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials // *Am J Med*. 2002. Vol. 113(1). P. 56–65.
13. Barnes N.C., Qiu Y.S., Pavord I.D. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. Vol. 173. P. 736–743.
14. Jen R., Rennard S.I., Sin D.D. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *Int J COPD*. 2012. Vol. 7. P. 587–595.
15. Szafranski W., Cukier A., Ramiez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J*. 2003. Vol. 21(1). P. 74–81.
16. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // *Lancet*. 2003. Vol. 361(9356). P. 449–456.
17. Calverley P., Boonswat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J*. 2003. Vol. 22(6). P. 912–919.
18. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 356. P. 775–789. doi: 10.1056/NEJMoa1516385
19. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T. et al. The Prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008. Vol. 177. P. 19–26. doi: 10.1164/rccm.200707-973OC
20. Calverley P.M., Kuna P., Monso E. et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial // *Respir. Med*. 2010. Vol. 104. P. 1858–1868.
21. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations // *Respir. Med*. 2014. Vol. 108. P. 1153–1162.
22. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. P. 1285–1294. doi: 10.1056/NEJMoa1407154
23. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomized controlled trial // *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 1817–1826.
24. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374. P. 2222–2234.
25. Nannini L.J., Cates C. J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol. 4. P. CD006826. doi:10.1002/14651858.CD006826
26. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, Publication number 02-3659, updated 2016//www.ginasthma.org, дата обращения: 09.02.2017.
27. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study // *Lancet Respir Med*. 2013. Vol. 1. P. 51–60.
28. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD // *Int J COPD*. 2015. Vol. 10. P. 1015–1026.
29. Donohue J., Worsley S., Zhu C.-Q. et al. Improvements in lung function with umecclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations // *Respir Med*. 2015. Vol. 109. P. 870–881.
30. Singh D., Worsley S., Zhu C.-Q. et al. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial // *BMC Pulm Med*. 2015. Vol. 15. P. 91. doi: 10.1186/s12890-015-0092-1
31. D'Urzo A., Donohue J.F., Kados P. et al. A re-evaluation of the role of inhaled corticosteroids in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Expert Opin // *Pharmacother*. 2015. Vol. 16(12). P. 1845–1860.
32. Hogg J., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-Airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 350. P. 2645–2653.
33. George L., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Ther Adv Chronic Dis*. 2016. Vol. 7(1). P. 34–51. doi: 10.1177/2040622315609251
34. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials // *Lancet Respir Med*. 2015. Vol. 3. P. 435–442.
35. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting -2 agonist efficacy in COPD // *Thorax*. 2016. Vol. 71. P. 118–125. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207021
36. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 192(4). P. 523–525. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE
37. Kunz L.J.Z., Postma D.S., Klooster K. et al. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD // *Chest*. 2015. Vol. 148(2). P. 389–396.
38. Izquierdo J.L., Rodn guez Glez-Moro J.M. The excessive use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease // *Arch Bronconeumol*. 2012. Vol. 48. P. 207–212.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Макролиды: значение и безопасность для лечения пневмонии

Профессор И.В. Лещенко

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Ранняя диагностика внебольничной пневмонии (ВП) и своевременно начатое лечение во многом определяют течение и прогноз заболевания. Тяжесть ВП определяется по шкале Confusion-Respiratory rate-Blood pressure-65 (CRB-65) или на основании синдрома системной воспалительной реакции. Макролидные антибиотики занимают одно из ведущих мест в антибактериальной терапии ВП различной этиологии. Отличительной особенностью азитромицина являются бактериостатические, бактерицидные и иммуномодулирующие свойства и его безопасность. Установлены существенные различия в отношении максимальной концентрации и продолжительности действия оригинального азитромицина по сравнению с генерическим препаратом в ткани легкого. Наиболее частой комбинированной антибактериальной терапией тяжелой ВП является сочетание цефалоспоринов III поколения и макролидов, что обеспечивает снижение риска смертности на 18% в сравнении с другими режимами антимикробной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, диагностика, макролиды, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Лещенко И.В. Макролиды: значение и безопасность для лечения пневмонии // РМЖ. 2017. № 3. С. 232–237.

ABSTRACT

Macrolides: efficiency and security for the treatment of pneumonia

Leshchenko I.V.

Ural State Medical University, Yekaterinburg

Early diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP) and timely treatment largely determine the course and prognosis of the disease. The severity of the CAP is determined by the scale of Confusion-Respiratory rate-Blood pressure-65 (CRB-65) and / or systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Macrolide antibiotics occupy a leading position in the antibacterial therapy CAP of various etiologies. A feature of azithromycin are bacteriostatic, bactericidal and immunomodulation properties and its safety. There are differences in the maximum concentration and the duration of the original as compared with azithromycin generic drug in lung tissue. The most frequent combination antibiotic therapy is the combination of severe CAP III generation cephalosporin's and macrolides, which reduces the risk of death by 18% in comparison with other modes of antimicrobial therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, diagnosis, macrolides, efficiency, security.

For citation: Leshchenko I.V. Macrolides: efficiency and security for the treatment of pneumonia // RMJ. 2017. № 3. P. 232–237.

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что более 25% больных ежедневно обращаются к врачам в связи с заболеваниями дыхательных путей. Около 1/3 из них приходится на инфекционные заболевания нижних отделов. Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. В различных регионах Российской Федерации заболеваемость пневмонией составляет от 3-х до 15 случаев на 1000 населения [1].

Пневмония – распространенное и в то же время плохо диагностируемое в амбулаторных условиях заболевание. Только у 1/3 пациентов с пневмонией правильный диагноз устанавливается при обращении к врачу, из них лишь у 35% в первые 3 дня болезни [1]. Между тем ранняя диагностика пневмонии и своевременно начатое лечение во многом определяют течение и прогноз заболевания.

Решение о госпитализации пациента или лечении его в домашних условиях – наиболее важное клиническое заключение, принимаемое врачом в течение всей болезни. Это решение имеет непосредственное отношение к определению места (поликлиника или стационар), оценке ла-

бораторных исследований, выбору антибактериальной терапии и стоимости лечения.

Немаловажен клинический и экономический результат амбулаторного ведения больных с нетяжелой ВП. На сегодня преимущества стационара перед поликлиникой для больных с нетяжелой ВП довольно эфемерны. Стационары зачастую не могут предложить условия пребывания лучше домашних, а скученность в палатах, особенно в осенне-зимний период, способствует распространению инфекции и развитию нозокомиальной пневмонии.

Цель публикации: представить диагностические критерии и критерии тяжести внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях, а также подчеркнуть значение и безопасность макролидов для лечения внебольничной пневмонии при нетяжелом и тяжелом течении.

Диагностика

Диагноз ВП устанавливается на основании клинических, объективных критериев и данных рентгенологического обследования органов грудной клетки.

Основанием для предварительной диагностики ВП в амбулаторных условиях являются следующие симптомы или по крайней мере 2 из них:

- острое начало, температура тела $\geq 38,0^\circ \text{C}$;
- кашель с мокротой, возможно малопродуктивный;
- физикальные признаки инфильтрации в легочной ткани (крепитация, хрипы, бронхиальное дыхание, притупление при перкуссии).

Диагноз ВП более вероятен при отсутствии у больного симптомов инфекции верхних дыхательных путей.

Диагноз ВП является **определенным** (категория доказательности А) при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и по крайней мере 2-х клинических признаков из числа следующих:

- острая лихорадка в начале заболевания (температура тела $> 38,0^\circ \text{C}$);
- кашель с мокротой;
- физикальные признаки пневмонической инфильтрации (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);
- лейкоцитоз $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$).

Диагноз ВП **неточный/неопределенный** (категория доказательности А) при отсутствии или недоступности рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (рентгенография или крупнокадровая флюорография органов грудной клетки). При этом диагноз заболевания основывается на эпидемиологическом анамнезе, жалобах и соответствующих локальных симптомах.

Диагноз ВП **маловероятен** (категория доказательности А), если у пациента с лихорадкой, кашлем, одышкой, отделением мокроты и/или болью в грудной клетке рентгенологическое исследование недоступно и отсутствует соответствующая локальная симптоматика.

Критерии диагноза ВП отражены в таблице 1 [2].

Рентгенологическая картина. Диагностика ВП практически всегда предполагает обнаружение очагово-инфильтративных изменений в легких в сочетании с соответствующей симптоматикой инфекции нижних дыхательных путей. Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки (распространенность инфильтрации, наличие или отсутствие плеврального выпота, полости деструкции) соответствуют степени тяжести заболевания и в сочетании с клинической картиной могут служить ориентиром для выбора антибактериальной терапии.

Показания для компьютерной томографии:

- очевидная клиническая симптоматика ВП, но отсутствие изменений в легких на рентгенограмме;
- выявление нетипичных рентгенологических изменений у больного с предполагаемой пневмонией (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве тромбоза легочной артерии, абсцесс легкого и др.);
- рецидивирующие инфильтративные изменения в той же доле легкого (сегменте), что и в предыдущем эпизоде заболевания или при затяжном течении пневмонии (свыше 4-х недель).

Физикальное обследование. Информация, получаемая при физическом обследовании пациента, зависит от многих факторов, включая степень тяжести заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, возраст, наличие сопутствующих заболеваний. Примерно у 20% больных объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе.

Клинические признаки. Такие симптомы ВП, как острая лихорадка, боль в грудной клетке и т. д., в начале заболевания могут отсутствовать, особенно у ослабленных пациентов и пожилых. Примерно у каждого 4-го пациента старше 65 лет отсутствует лихорадка, а лейкоцитоз отмечается лишь у 50–70%. Клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушением сознания. Нередко ВП дебютирует симптомами декомпенсации сопутствующих заболеваний.

При подозрении на пневмонию врач определяет:

- показания для госпитализации;
- антибактериальную терапию. Проведение дополнительных методов диагностики (лучевых и/или лабораторных) не должно влиять на время назначения антибактериальных препаратов.

Оценка тяжести состояния пациента с внебольничной пневмонией

При принятии решения о месте лечения пациента с ВП рекомендуется клиническая оценка по прогностической шкале Confusion-Respiratoryrate-Bloodpressure-65 (CRB-65) [3] и/или критериям синдрома системной воспалительной реакции (СВР) [4].

Шкала оценки тяжести CRB-65 (1 балл соответствует каждому присутствующему признаку):

- нарушение сознания;
- ЧД ≥ 30 в минуту;
- артериальное давление (систолическое АД < 90 или диастолическое АД ≤ 60 мм рт. ст.);
- возраст ≥ 65 лет.

Синдром СВР неспецифический и определяется как клинический ответ на неспецифические повреждения, имеющие инфекционное или неинфекционное происхождение.

Критериями для диагностики синдрома СВР является наличие 2-х или более из следующих критериев [4, 5]:

- температура тела $> 38^\circ \text{C}$ или $< 36^\circ \text{C}$;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) > 90 уд/мин;
- ЧД > 20 в минуту или уровень PaCO_2 (напряжение углекислого газа в артериальной крови) < 32 мм рт. ст.;
- число лейкоцитов периферической крови ($> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ или $> 10\%$ палочкоядерных форм).

Стационарному лечению подлежат:

- больные ВП или с подозрением на ВП, имеющие по шкале CRB-65 1 балл и более и/или синдром СВР (госпи-

Таблица 1. Критерии диагноза внебольничной пневмонии

Диагноз \ Критерии	Рентгено-графические	Физикальные	Острое начало, $T > 38^\circ \text{C}$	Кашель с мокротой	Лейкоцитоз $> 1 \times 10^9/\text{л}$ или палочкоядерный сдвиг $> 10\%$
Определенный	+	Наличие любых двух критериев			
Неточный/неопределенный	–	+	+	+	+/-
Маловероятный	–	–	+	+	+/-

тализируются в экстренном порядке в круглосуточный стационар);

- пациенты с ВП или подозрением на ВП с оценкой тяжести по CRB-65 0 баллов, не имеющие признаков синдрома СВР (при наличии социальных показаний или желания пациента могут быть госпитализированы в круглосуточный или дневной стационар);

- пациенты старше 65 лет со следующими заболеваниями (состояниями), ассоциированными с осложненным течением ВП:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тяжелая бронхиальная астма, сахарный диабет или сердечная недостаточность;

- предыдущая госпитализация год назад;

- постоянный прием системных глюкокортикостероидов;

- использование антибиотиков в предыдущем месяце;

- общее недомогание;

- спутанность/ослабление сознания;

- ЧСС > 100 в минуту, температура тела > 38° С, ЧД > 30 в минуту, АД < 90/60 мм рт. ст.

Для всех возрастных групп с ВП наличие серьезных состояний, таких как злокачественные новообразования, печеночная и почечная недостаточность и другие заболевания, влияющие на иммунокомпетентное состояние, увеличивают риск осложнений.

Амбулаторному лечению подлежат больные ВП с низким риском летального исхода:

- возраст до 65 лет;

- сохраненный интеллектуальный статус;

- отсутствие клинико-анамнестических указаний на сопутствующие опухолевые заболевания, застойную сердечную недостаточность, цереброваскулярную патологию, заболевания почек и печени;

- ЧД ≤ 20 в минуту;

- ЧСС ≤ 90 в минуту;

- температура тела > 35,0° С и ≤ 38,3° С;

- АД сист. > 90 мм рт. ст.;

- при поражении не более одного сегмента легкого;

- с удовлетворительными бытовыми и материальными условиями;

- при возможности проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки;

- согласие пациента на амбулаторное лечение.

Лечение

До настоящего времени антибиотики являются единственным научно обоснованным методом медикаментозной терапии ВП. Согласно Национальным практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП, больные с ВП разделены на 4 группы с учетом тяжести заболевания, сопутствующей патологии, продолжительности и давности лечения антибактериальными препаратами [3]. В каждой группе больных ВП представлены наиболее вероятный спектр бактериальных возбудителей и перечень антибактериальных препаратов [6].

Макролидные антибиотики занимают одно из ведущих мест в антибактериальной терапии ВП различной этиологии. По фармакокинетическим характеристикам макролиды относятся к тканевым антибиотикам. К особенностям фармакокинетики наиболее часто назначаемых при лечении ВП антибиотиков (бета-лактамов и макролидов) относится способность макролидов к большей концентрации в очаге инфекции, чем в плазме крови (табл. 2) [7].

Успех антибиотикотерапии зависит от правильно выбранного препарата, своевременности его назначения, состояния пациента и резистентности бактериального патогена к лекарственному препарату, биодоступности и биоэквивалентности. Последнее относится к генерическим препаратам, столь широко представленным на отечественном фармакологическом рынке. Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров в сыворотке крови и легочной ткани одного из широкопредставленных на фармакологическом рынке макролидных антибиотиков – оригинального азитромицина и его генериков (проверено в эксперименте на здоровых мышах) дана в таблице 3 [8].

Сравнение оригинального и генерического азитромицина показало сопоставимые результаты фармакокинетических параметров в сыворотке крови и существенные различия в отношении максимальной концентрации и продолжительности действия оригинального азитромицина по сравнению с генерическим препаратом в ткани легкого, что, безусловно, следует учитывать при выборе препарата.

Отличительной особенностью азитромицина от других макролидов является его не только бактериостатические, но и бактерицидные свойства. Бактерицидный эффект достигается благодаря способности азитромицина создавать очень большие внутриклеточные концентрации, губительные для многих патогенов, находящихся внутри клеток [9]. Азитро-

Таблица 2. Фармакокинетика бета-лактамов и макролидов

Бета-лактамы	Макролиды
Механизм действия – ингибирование бактериального синтеза клеточной стенки	Механизм действия – ингибирование бактериального синтеза белка
Сывороточная концентрация равна концентрации в очаге инфекции	Концентрация в очаге инфекции больше, чем концентрация в плазме крови
Возможность экстраполировать <i>in vivo</i> результаты минимальной подавляющей концентрации, полученные <i>in vitro</i>	Трудно экстраполировать <i>in vivo</i> результаты минимальной подавляющей концентрации, полученные <i>in vitro</i>

Таблица 3. Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров в сыворотке крови и легочной ткани оригинального азитромицина и его генериков (8)

Фармакокинетический параметр	Азитромицин оригинальный	Азитромицин генерический
Сыворотка		
C_{max} (нг/мл) ¹	2,40±0,10	2,60±0,23
T_{max} (ч) ²	1,00±0,00	2,50±0,00
AUC (нг*ч/мл) ³	34,5±2,50	33,3±1,50
SDP (ч) ⁴	0,5–2,4	0,5–24
Легочная ткань		
C_{max} (нг/мл)	101±10,4***	45,0±3,00
T_{max} (ч)	0,50±0,00	0,50±0,00
AUC (нг*ч/мл)	1022±53,0	60,6±5,00***
LDP (ч) ⁵	0,5–2,5	0,5–24

¹ C_{max} – максимальная концентрация азитромицина в сыворотке крови; ² T_{max} – время максимальной концентрации азитромицина; ³ AUC – площадь под кривой «концентрация – время»; ⁴ SDP – продолжительность действия азитромицина в сыворотке крови;

⁵ LDP – продолжительность действия азитромицина в ткани легкого; *** $p < 0,001$.



СУМАМЕД®

азитромицин

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл, 200 мг/5 мл, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, 125 мг, капсулы 250 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг

КОРОТКИЙ КУРС ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ¹



**92,2% КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ
БРОНХИТЕ*⁴**

**ПОДАВЛЯЕТ СИНТЕЗ
БАКТЕРИАЛЬНЫХ
ТОКСИНОВ³**

**ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
БРОНХИТА*²**

Краткая информация из инструкции по применению препарата Сумамед®, Сумамед® форте

Сумамед®, Сумамед® Форте. Азитромицин (Azithromycin). **ФОРМА ВЫПУСКА:** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100мг/5мл, 200мг/5мл¹, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг², 500мг; капсулы 250мг³. **ПОКАЗАНИЯ:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит); инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь 1 раз/сут, за 1 ч до или через 2 ч после еды; максимальная суточная доза — 500 мг. При инфекциях ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей детям от 6 месяцев¹ и от 3 лет²: 10 мг/кг массы тела 1 раз/сут, в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг; детям старше 12 лет с массой тела более 45 кг³: 500 мг 1 раз/сут, в течение 3 дней, курсовая доза — 1,5 г. При фарингите/тонзиллите, вызванных Streptococcus pyogenes^{1,2} — в дозе 20 мг/кг/сут, в течение 3 дней, курсовая доза — 60 мг/кг. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам или другим компонентам препарата; нарушения функции печени тяжелой степени; нарушения функции почек тяжелой степени (КК менее 40 мл/мин); дефицит сахаразы/изомальтазы¹, непереносимость фруктозы¹, глюкозо-галактозная мальабсорбция¹; детский возраст до 6 мес¹/3 лет²/12 лет³; одновременный прием эрготамина и дигидроэрготамина. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** миастения, нарушение функции печени и почек легкой и умеренной степени тяжести (КК более 40 мл/мин); у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов); одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоспорина; сахарный диабет¹. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны нервной системы: головная боль. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, боль в животе. **ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ:** снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

TEVA

ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва
улица Валуева, дом 35
Тел.: +7 495 644-22-34
Факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru

* Острого бактериального бронхита, B.pertussis, атипичная микрофлора

1. Foulds G, Johnson RB, J Antimicrob Chemother. 1993 Jun; 31 (Suppl E):39-50.

2. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3. Под редакцией Р.С.Козлова А.В. Дехнич. — Смоленск: МАКМАХ, 2013. 480 с.

3. Thomas R, Shyockye et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1998) 41, pp. 505-512.

4. Biebuyck XA, J Int Med Res. 1996 Sep-Oct;24(5):407-18

мицин проявляет постантибиотический эффект и эффект постантибиотической субминимальной подавляющей концентрации против таких микроорганизмов, как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*. Азитромицин – единственный макролид с природной активностью в отношении *H. influenzae*; и по продолжительности постантибиотического эффекта при инфекциях, вызванных *H. influenzae* и *L. Pneumophila*, он превосходит кларитромицин [10, 11].

Известно, что азитромицин и другие макролиды обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Уникальность азитромицина не только как антибиотика, обладающего антибактериальным, но и иммуномодулирующим свойством, может быть связана с особым строением молекулы. По химическому строению азитромицин является 15-членным макролидом и его коренное отличие от «классических» 14-членных макролидов состоит в том, что в состав его молекулы входит атом азота. В эксперименте на здоровых добровольцах, которые принимали азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение 3-х дней, было продемонстрировано 2-фазное иммуномодулирующее действие препарата [12]. Первая фаза сопровождается быстрой, но преходящей стимуляцией дегрануляции нейтрофилов и усилением окислительного взрыва, что оптимизирует защитные функции иммунной системы. Вторая фаза иммуномодулирующего действия азитромицина начинается позднее и характеризуется уменьшением продукции интерлейкина-8 и усилением апоптоза нейтрофилов, что обеспечивает уменьшение выраженности воспалительной реакции. С противовоспалительным действием макролидов связано уменьшение гиперреактивности дыхательных путей, как правило, сопровождающей бронхолегочные инфекции [13]. Действительно, в исследованиях продемонстрированы лучшие результаты терапии макролидами у больных с ВП независимо от антимикробного эффекта, что вероятнее всего связано с их иммуномодулирующим действием. Например, как в экспериментальной, так и в клинической картине сепсиса, исследования продемонстрировали развитие макролид-индуцированной адгезии лейкоцитов, их деактивацию и снижение воспалительной продукции цитокинов [14, 15]. Еще одной характерной особенностью азитромицина является его антитоксическое действие, которое также вносит свой вклад в эффективность препарата. Азитромицин *in vitro* показал себя наиболее активным из группы макролидов в отношении подавления синтеза и высвобождения бактериальных токсинов, в частности, он снижает синтез пневмолизина пневмококками, включая высокорезистентные штаммы [16, 17].

Важным условием при выборе антибиотика выступают ожидаемая частота и тяжесть нежелательных явлений. Азитромицин характеризуется благоприятным профилем безопасности. Чаще других нежелательных явлений при его применении наблюдаются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (<12%). Они обычно слабо выражены и, как правило, не требуют отмены препарата. При внутривенном введении азитромицина болезненность в месте венопункции и постинфузионный флебит регистрируют в 6,5% и 3% случаев соответственно [13]. Существенно реже (<3%) встречаются нежелательные явления, требующие отмены препарата: сыпь, упорная диарея, тошнота и рвота, лабораторные признаки цитолиза и холестаза, боли в животе и сонливость. Метаанализ показал отсутствие достоверной разницы по частоте развития диареи, тошноты, бо-

ли, снижения аппетита между группами пациентов, принимающих азитромицин и плацебо [18]. Крайне редко при лечении азитромицином наблюдаются и аллергические реакции [19]. Характерной чертой последних при применении азитромицина является возобновление в отдаленные сроки после прекращения симптоматической терапии, что требует 3–4-недельного наблюдения за больным. Макролиды, в т. ч. азитромицин, могут способствовать изменению биоценоза кишечника. Клиническое значение это приобретает в очень редких случаях при развитии антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, вагинального или орального кандидоза [19]. Несколько чаще непереносимость макролидов наблюдается при назначении антибиотиков в высоких дозах. Однако даже при внутривенном введении 4,0 г раствора азитромицина частота болей в животе и тошноты не превышает 0,5%.

Оценивая безопасность макролидов в отношении развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, следует отметить, что результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют об их сердечно-сосудистой безопасности. Частота развития жизнеугрожающих аритмий при их применении чрезвычайно низка и не превышает 1 случая на 100 000 назначений [20]. В эксперименте, проведенном Poluzzi E. et al., и в исследовании H. Svanstrom et al. выявлено, что среди макролидов азитромицин оказывает наименьший аритмогенный эффект [12, 21]. Тем не менее определение факторов риска нежелательных сердечно-сосудистых событий (женский пол, структурные заболевания сердца, брадикардия, генетическая предрасположенность, электролитные нарушения, лекарственные взаимодействия, пожилой возраст, печеночная или почечная недостаточность) и их адекватная оценка позволят еще больше повысить безопасность использования макролидов [22]. Что касается гепатотоксичности, то по сравнению с многими антибиотиками азитромицин отличается наименьшей частотой гепатотоксических реакций, в т. ч. и по сравнению с другими макролидами ($\leq 0,06$: 100 000) [23, 24]. В этой связи распространяемое мнение о гепато- и кардиотоксичности макролидов (азитромицина) недопустимо, т. к. это может привести к избыточному потреблению других классов антибиотиков и росту устойчивости микроорганизмов [25].

Эффективность и безопасность азитромицина обеспечивают препарату достойное место в лечении больных ВП. Согласно отечественным и международным рекомендациям, у взрослых больных с ВП нетяжелого течения азитромицин рекомендуется в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии в сочетании с бета-лактамами антибиотиками [2, 6, 26, 27].

Показаниями для назначения макролидов, в частности азитромицина, при нетяжелом течении ВП являются [2, 6, 26]:

- подозрение на «атипичную» этиологию заболевания (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.*);
- аллергия на β -лактамы;
- отсутствие эффекта при лечении β -лактамами.

Комбинированная антибактериальная терапия ВП, включающая макролиды, применяется при нетяжелом течении ВП у больных с сопутствующей патологией или при применении за последние 3 мес. антибактериальных препаратов ≥ 2 дней. Наиболее частое применение макролиды находят у больных с ВП, требующих госпитализации, особенно в отделение реанимации и интенсивной терапии

[6, 26, 27]. В этом аспекте макролиды следует рассматривать не только в качестве средства «прикрытия» от внутриклеточных возбудителей, но и как антибиотик с потенцированием эффекта в отношении пневмококка [28]. Наиболее частым вариантом комбинированной антибактериальной терапии тяжелой ВП является сочетание цефалоспоринов III поколения и макролидов, причем назначение комбинации этих 2-х классов антибиотиков обязательно должно быть в качестве стартовой терапии. Только в этом случае достоверно сокращается пребывание пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии [29].

В перспективном сравнительном исследовании оценена эффективность комбинированной терапии цефтриаксоном и азитромицином и того же цефалоспорином III поколения и кларитромицином у больных старше 65 лет с тяжелой ВП (n=603) [30]. Установлено сокращение стационарного лечения на 2,1 дня ($p<0,01$) и летальных исходов в 1,9 раза (3,7% против 7,3%; $p<0,05$) соответственно среди больных, которым назначался цефтриаксон и азитромицин, и больных, лечившихся цефтриаксоном и кларитромицином [31].

Значение макролидов для лечения больных с тяжелым течением пневмонии подтверждается результатами, полученными на основании систематического обзора и мета-анализа, включавшего 9850 пациентов в возрасте от 58 до 78 лет с ВП, находящихся в критическом состоянии [31]. Установлено, что использование макролидов в комбинации с бета-лактамами антибиотиками связано со значимым 18% относительным и 3% абсолютным снижением

риска смертности в сравнении с другими режимами анти-микробной терапии, не содержащими макролидных антибиотиков (отношение шансов (ОШ) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,96; $p=0,02$) [31]. Сравнительная оценка показателей смертности у больных тяжелой ВП, получавших бета-лактамы в сочетании с макролидами и бета-лактамы в сочетании с респираторными фторхинолонами (РФХ), показала тенденцию к уменьшению смертности при применении схем, включающих макролидные антибиотики (20% пациентов лечились бета-лактамами в сочетании с макролидами и 23% больных получали бета-лактамы в сочетании с РФХ (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,67–1,03; $p=0,09$)), что дает право выбора лечащему врачу при лечении больных тяжелой ВП между макролидами (азитромицин или кларитромицин) и РФХ, назначаемыми в сочетании с цефалоспорином III поколения [31].

Таким образом, в настоящее время макролидам принадлежит одно из ведущих мест в антибактериальной терапии ВП независимо от тяжести заболевания, а азитромицин является эффективным и безопасным представителем макролидных антибиотиков для лечения пневмонии.

Литература

1. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. // Пульмонология. 2012. № 3. С. 5–16 [Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Son I. M. Osnovnye itogi razvitiya specializirovannoi medicinskoj pomochi bolnim pulmonologicheskogo profilya na territorii Rossijskoi Federacii za period 2004–2010 gg. // Pulmonologia. 2012. № 3. S. 5–16 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реклама



**15-16
мая 2017**

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации,
при поддержке и участии Департамента здравоохранения г. Москвы,
федеральных министерств, агентств и медицинских служб силовых ведомств

III Межведомственная научно-практическая конференция

«Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»

Место проведения: здание Мэрии г. Москвы, ул. Новый Арбат, 36

- ▶ Проведение конференции призвано объединить усилия врачей-инфекционистов, эпидемиологов, врачей лабораторной диагностики и др. специалистов, работающих в государственных, ведомственных и коммерческих медицинских организациях, в решении актуальных проблем борьбы с инфекционными заболеваниями, разработке новых подходов к их лечению и методам профилактики.
- ▶ В рамках конференции будет работать выставочная экспозиция.

**Дополнительная информация и On-lain регистрация
на конференцию на сайте: www.expodata.info**

Оргкомитет конференции:

ООО «Экспо пресс», 129515, Москва, ул. Ак. Королева, 13, оф. 806

Тел.: +7 (495) 617-36-43/44; Факс: +7 (495) 617-36-79

Моб.: +7 (962) 935-70-50 Львов Михаил Геннадьевич

E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; www.expodata.info



82% ОРВИ*, ВКЛЮЧАЯ
ОСТРЫЙ БРОНХИТ

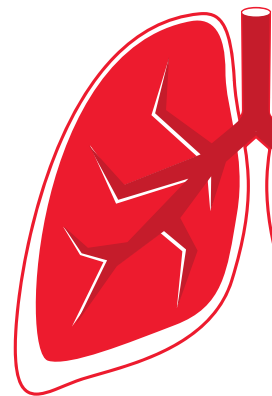
10% БРОНХИАЛЬНАЯ
АСТМА

4% ХРОНИЧЕСКИЙ
БРОНХИТ И ХОБЛ*

ЧАСТОТА
ОСНОВНЫХ
ПРИЧИН КАШЛЯ
В АМБУЛАТОРНОЙ
ПРАКТИКЕ

2% СРЕДОВЫЕ
ФАКТОРЫ

2% РЕДКИЕ ТЯЖЕЛЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ



Часто при простудных заболеваниях встречаются разные виды кашля, что требует назначения нескольких препаратов. **Препарат Ренгалин** можно считать универсальным средством для лечения разных видов кашля.

РЕНГАЛИН

Лечение кашля



РАСТВОР

ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1–2 чайных ложки (5–10 мл) – вне приема пищи. Желательно держать раствор во рту перед проглатыванием для максимального эффекта препарата.

Применять по 1–2 чайных ложки 3 раза в сутки.



ТАБЛЕТКИ



ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1 таблетку (держат в рту до полного растворения).

Применять по 1–2 таблетки 3 раза в сутки вне приема пищи.

В зависимости от тяжести состояния в первые 3 дня частота приема может быть увеличена до 4–6 раз в сутки.



ПРЕИМУЩЕСТВА РЕНГАЛИНА

ПРИ ВЫБОРЕ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

1 КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ²⁻⁴

Облегчает проявления острого фарингита, ларингита и бронхита

Основные фармакологические эффекты:

- ПРОТИВОКАШЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- ПРОТИВООТЕЧНОЕ

- АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ
- СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ
- АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЕ

2 БЫСТРОЕ КУПИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ КАШЛЯ¹

Результаты лечения наблюдаются уже к третьему дню терапии

3 БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕКЛАМА

- *Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции.
1. Аюпов А.Л. Антибиотики и химиотерапия. 2013 г. Том 60; №1-2, С. 19-26
 2. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2013
 3. Гелле Н.А. Антибиотики и химиотерапия 2014 г. Том 59; №7-8, С. 16-24
 4. Инструкция по медицинскому применению препаратов





РЕНГАЛИН

Лечение кашля



Инновационный препарат для лечения кашля

(с 3 лет)

Лечение сухого, влажного и остаточного
кашля на всех стадиях инфекционно –
воспалительного процесса

Комплексное противокашлевое,
противовоспалительное и
бронхолитическое действие

Регуляция рефлекторных и
воспалительных механизмов
развития кашля



¹Геппе Н.А. и соавт.. Антибиотики и Химиотерапия, 2014, Т59, №7-8, с. 16-24

РЕКЛАМА: Информация для специалистов здравоохранения. ЛОР - 006927/10. ЛП - 002790
ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» Россия, 127473, Москва,
3-й Самотечный пер., д.9. Тел./факс: +7 (495) 684-43-33
www.materiamedica.ru

materia medica

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал РМЖ принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунков на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.



4-7 АПРЕЛЯ 2017
Москва гостиница «Космос»



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС-2017 И XX СЪЕЗД ОБЩЕСТВА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ХИРУРГОВ РОССИИ

Темы Конгресса

1. Принятие Национальных Клинических Рекомендаций (НКТ)

- Ущемленные грыжи
- Пластика паховых грыж
- Перитонит и абдоминальный сепсис
- Холедохолитиаз и холангит

2. Организационные вопросы: Принципы эффективного внедрения НКР в клиническую практику в стране. Разработка принципов контроля их исполнения в национальном масштабе. Экономическая составляющая сопровождения НКР. Организационные вопросы ведения национальных регистров. Управление качеством и безопасностью медицинской деятельности.

3. Роль системы Непрерывного медицинского образования (НМО) РОХ в эффективном внедрении принципов НКР в практику. Обучение, образование и аккредитация хирургов.

4. Основные клинические направления работы Конгресса

- Амбулаторная хирургия
- Венозные тромбозы, тромбозы легочных артерий
- Сосудистая хирургия. Острая артериальная непроходимость. Гибридные операции в ангиохирургии. Гнойные осложнения в сосудистой хирургии
- Военно-полевая хирургия, хирургия повреждений
- Вопросы истории хирургии

- Плановая и экстренная герниология
- Гнойная хирургия
- Хирургия детского возраста
- Экстренная хирургия сердца и торакоабдоминальной аорты
- Хирургия ободочной кишки. Дивертикулярная болезнь. Свищи прямой кишки.
- Хирургическая эндокринология
- Хронические заболевания вен
- Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта
- Минимально инвазивные технологии в хирургии, эндоскопии и кардиохирургии
- Острая кишечная непроходимость
- Абдоминальная хирургическая инфекция
- Травмы печени и поджелудочной железы
- Роботическая хирургия
- Неотложная торакальная хирургия. Пневмоторакс. Эмпиема плевры.
- Фаст Трэк в хирургии.
- Хирургическая и интервенционная аритмология
- Хирургия тазового дна
- Хирургия головы и шеи
- Хронический панкреатит
- Эндоваскулярная хирургия

5. Видеосессия

6. Секция операционных и эндоскопических сестер

Технический организатор «СТО Конгресс»

Александра Ионова

Тел.: +7 (495) 646 01 55 доб. 116, e-mail: nhk.surgeons@ctogroup.ru

NHK.SURGEONS.RU



IX Научно-практическая конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ» Тематическая выставочная экспозиция

20 – 21 МАРТА
2017 ГОДА

Здание
Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, 36

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе IX Научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины» проводится **20-21 марта 2017 года** в Здании Правительства Москвы. Данная конференция проводится в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»

Цель конференции:

- повышение профессионального уровня и квалификации врачей пульмонологов;
- повышение качества оказываемых услуг ЛПУ;
- внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен опытом, достижениями, результатами;
- эффективное использование возможностей и средств ЛПУ;
- своевременная диагностика, правильный выбор специалиста;
- улучшение качества жизни пациента.

Научно-практическая конференция проводится под патронатом:

- Московского отделения МОО «Российское Респираторное Общество»;
- Кафедры пульмонологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Основные направления:

1. Инфекция в пульмонологии. Диагностика и резистентность. Принципы выбора антибактериальных препаратов при лечении инфекционного поражения различных отделов респираторного тракта. Патогенетическая и адьювантная терапия пневмоний.
2. Бронхиальная астма. Фенотипы бронхиальной астмы. Бронхиальная астма и атопический синдром. Тяжелая для лечения бронхиальная астма. Современные фармакологические методы лечения бронхиальной астмы. Реабилитация.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Фенотипы ХОБЛ. Диагностические алгоритмы. Выбор лечения в зависимости от фенотипа. Осложнения ХОБЛ. Реабилитация больных ХОБЛ.
4. Дыхательная недостаточность. Диагностика дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность в терапевтической и специализированной пульмонологической клинике. Виды дыхательной недостаточности. Лечение дыхательной недостаточности.
5. Редкие, врожденные и наследственно детерминированные заболевания.
6. Клинические разборы больных с различными формами заболеваний органов дыхания.
7. Диагностические методы при заболеваниях легких.
8. Дыхательные расстройства во сне.
9. Реабилитация в пульмонологии.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие руководители и врачи – специалисты больниц, клиник Москвы, Московской области, а также других регионов РФ (по статистике, в 2015 г. в конгрессно-выставочном мероприятии приняло участие около 500 человек, on-line – около 400 человек).

С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов:

- лекарственных средств, для лечения заболеваний дыхательной системы (антибиотики, индукторы интерферона, противомикробные, противовирусные средства, противотуберкулезные средства и др.);
- противоаллергических средств;
- средств диагностики и профилактики;
- аппаратов, для оптимизации функции дыхательной системы при ее нарушениях;
- оборудования для диагностики и лечения нарушений дыхания;
- респираторов для инвазивной и неинвазивной вентиляции легких;
- кислородных концентраторов, кислородных коктейлеров;
- компрессорных ингаляторов (небулайзеров);
- аппаратов компрессорных для вакуумного массажа и ингаляции;
- оборудование для медицины сна;
- медицинских изделий, медицинского и лабораторного оборудования, расходных материалов.

Организатор:

- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Время проведения:

20 и 21 марта 2017 г. с 9.00 до 18.00.

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1
Тел/факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru

