

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ**

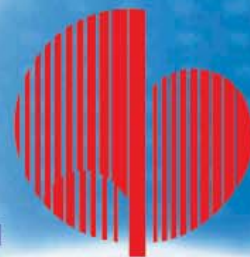




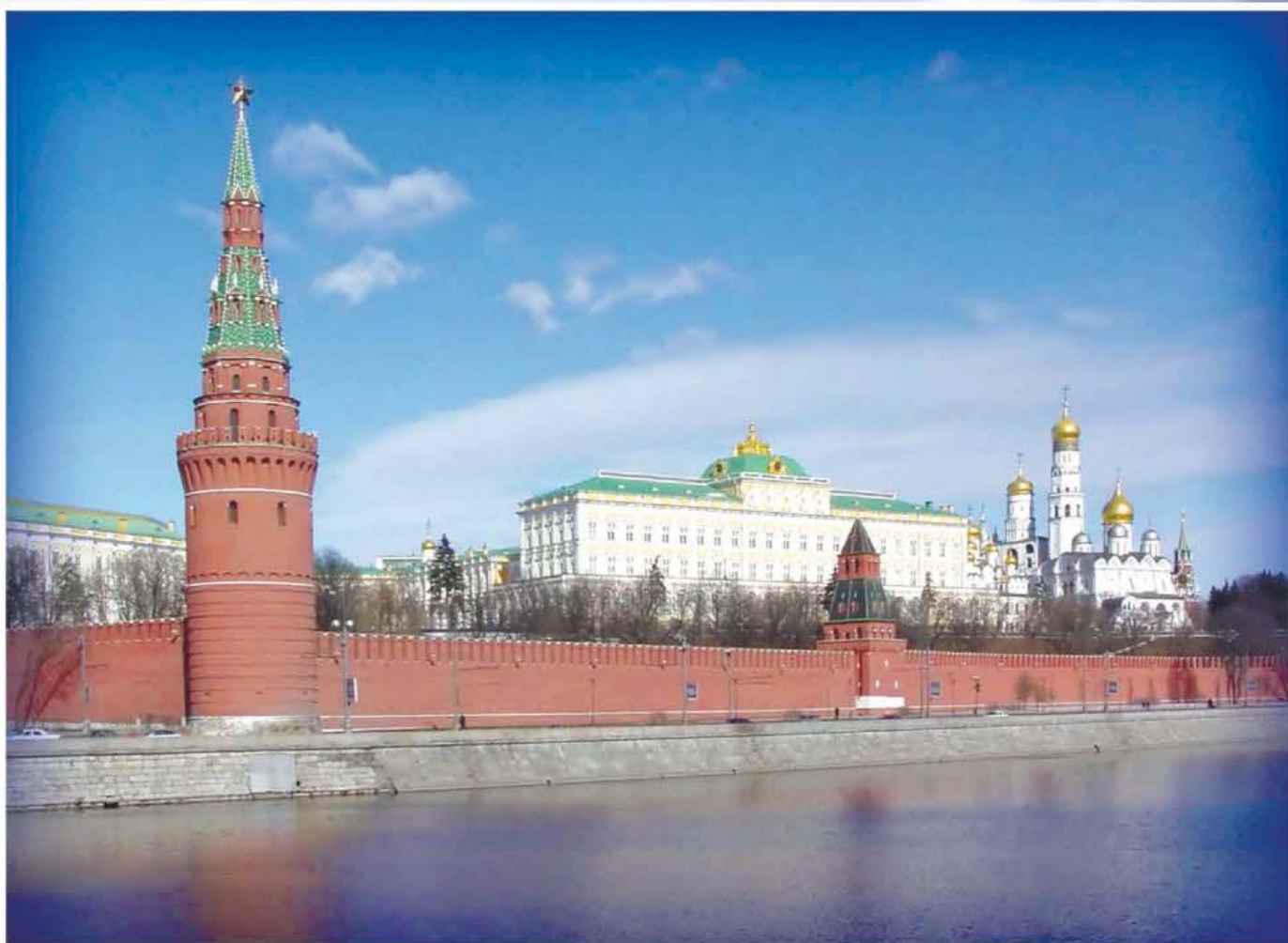
Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российский кардиологический научно-производственный  
комплекс Министерства здравоохранения РФ

Российское медицинское общество по артериальной гипертонии



# II Российский конгресс по лёгочной гипертензии



11-12 декабря 2014 г.  
г. Москва



# РМЖ

№ 11, 2014

105066, г. Москва,

Спартаковская ул., д. 16, стр. 1

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

## директор

К.Н. Понкратова

## директор по развитию

Е.В. Семенова

## редакционная коллегия

главный редактор

А.Н. Хитров

редактор

Н.Н. Марченко

редактор-корректор

Т.В. Дека

медицинский редактор

Е.В. Каннер

## научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Б.Р. Гельфанд

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.Н. Прилепская

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. С.М. Федоров

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Л.А. Щеплягина

Проф. Н.Н. Яхно

## коммерческий директор

А.М. Шутая

## директор по рекламе

Е.Л. Соснина

## отдел рекламы

С.А. Борткевича

А.С. Гудзь

## дизайн

Т.В. Литовченко

В.П. Смирнов

## отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

## техническая поддержка

## и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «ВИВА-СТАР»

Адрес: 107023, Москва, ул. Электровзаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 70000 экз. Заказ № 152442

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-53569 выдано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов  
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием  
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

▲ – на правах рекламы

# Содержание:

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

### АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

|   |            |
|---|------------|
| <b>Ведение пациентов с хронической ишемией головного мозга</b><br>В.И. Шмырев, А.С. Васильев, С.М. Крыжановский   | <b>802</b> |
| <b>Алгоритм ведения пациентов с резистентной артериальной гипертензией</b><br>В.А. Сулимов, А.В. Родионов   | <b>808</b> |
| <b>Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления</b><br>А.Л. Верткин, А.С. Скотников, Е.Ю. Тихоновская, Ж.М. Оралбекова, О.М. Губжокова | <b>811</b> |
| <b>Алгоритм ведения больных с обострением бронхиальной астмы</b>  | <b>817</b> |
| <b>Фотосенсиitivность: нежелательная реакция на локальную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами</b><br>О.В. Котова, И.В. Рябоконе      | <b>818</b> |
| <b>Симпозиум «Терапия ХОБЛ на современном этапе: есть ли место муколитикам?» в рамках VIII Национального конгресса терапевтов, 21.11.2013 г.</b>          | <b>822</b> |

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ

|  |            |
|--|------------|
| <b>Применение ацетилсалициловой кислоты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний</b><br>Р.М. Газизов, Е.А. Ацель | <b>827</b> |
| <b>Силденафил в лечении больных с эректильной дисфункцией: подведение итогов и новые возможности использования препарата</b><br>К.Л. Локшин    | <b>832</b> |
| <b>Остеоартроз: комплексный подход к лечению</b><br>А.А. Пилипович   | <b>835</b> |

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

|   |            |
|---|------------|
| <b>Диагностика и лечение железодефицитных анемий</b><br>А.В. Струтынский  | <b>839</b> |
| <b>Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине</b><br>М.Л. Кукушкин  | <b>844</b> |
| <b>Алгоритм дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей на разных этапах медицинской помощи</b><br>(на основе математической оценки клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных)<br>Э.Н. Федулова, Е.А. Жукова, О.В. Федорова, О.А. Тутина, О.В. Шумилова | <b>848</b> |

### АЛЛЕРГОЛОГИЯ

|  |            |
|--|------------|
| <b>Антигистаминные препараты в клинической практике</b><br>В.А. Ревякина         | <b>854</b> |
| <b>Реактивные артриты – подходы к диагностике</b><br>И.Ф. Кроткова, Е.Ю. Эбзеева | <b>857</b> |

### АНТИБИОТИКИ

|   |            |
|---|------------|
| <b>Внебольничная пневмония у взрослых</b><br>(рекомендации по лечению амбулаторных пациентов) | <b>859</b> |
|---|------------|

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| <b>Интересные факты</b> | <b>861</b> |
|-------------------------|------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| <b>Клинические тесты и задачи</b> | <b>862</b> |
|-----------------------------------|------------|

# Ведение пациентов с хронической ишемией головного мозга

Профессор **В.И. Шмырев**, к.м.н. **А.С. Васильев**, к.м.н. **С.М. Крыжановский**

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, Москва

**Х**роническая ишемия головного мозга (ХИМ) – одно из наиболее часто встречающихся патологических состояний в неврологии. Она не имеет абсолютно четких патогенетических и клинических границ, включая в себя целый спектр заболеваний, синдромов, сопровождающих хронические формы нарушения мозгового кровообращения. Вариабельность клинических проявлений ХИМ обусловлена различием механизмов и синдромов повреждения нервной системы. Последствия острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и хронические микроциркуляторные расстройства, атеросклеротическое поражение и извитость магистральных артерий, сердечная недостаточность и мерцательная аритмия, коагулопатии, наследственные факторы, дегенеративные заболевания, эндокринная патология (диабетическая ангио- и нейропатия), экстравазальная компрессия и целый ряд других факторов способны приводить к весьма причудливым клиническим проявлениям, затрудняя диагностику. При этом важной особенностью ХИМ является высокий уровень латентности, что приводит к позднему началу и частой неадекватности проводимого лечения. Характерное для ХИМ когнитивное снижение – от клинически сохранного уровня интеллекта и умеренных когнитивных расстройств до тяжелой деменции – также накладывает свой отпечаток на ведение таких пациентов, существенно снижая комплаентность.

В большинстве случаев ХИМ проявляется клинически в виде дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), возникающей вследствие различных расстройств церебральной циркуляции. При этом хроническая цереброваскулярная недостаточность является не только причиной постепенного нарастания различных неврологических и психических расстройств, но и фактором риска развития ОНМК.

Весьма велика и социальная значимость этой патологии, т. к. неврологические и психические расстройства при ХИМ могут быть причиной серьезного снижения качества жизни и тяжелой инвалидизации пациентов. Так, только в г. Москве на учете в городских поликлиниках в 2003 г. состояло более 450 тыс. больных с цереброваскулярными заболеваниями, которые явились причиной временной нетрудоспособности (более 330 тыс. дней), а почти у 13 тыс. человек – основной причиной выхода на инвалидность [1, 2].

К сожалению, в МКБ-10 как термин ХИМ, так и термин ДЭ отсутствуют (так же, как отсутствовали в МКБ-9). Это неизбежно способствует «размыванию» представлений о комплексном патогенезе данного синдрома. Близкими к нему по смыслу, согласно МКБ-10, являются состояния, обозначенные как закупорка и стеноз цереб-

ральных или прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга (I65.\*, I66.\*); другие цереброваскулярные болезни (I67), в частности, церебральный атеросклероз – атерома артерий мозга (I67.2), прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия – болезнь Бинсвангера (I67.3), гипертензивная энцефалопатия (I67.4), другие уточненные поражения сосудов мозга (I67.8), в частности, ишемия мозга (хроническая), цереброваскулярная болезнь неуточненная (I67.9); транзиторные церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные синдромы (G45.\*). При этом в соответствии с МКБ-10 имеется возможность формулировать диагноз в зависимости от ведущего клинического синдрома (сосудистые деменции, некоторые другие неврологические синдромы). При описании поздних, далеко зашедших стадий сосудистой патологии головного мозга и в зарубежной, и в отечественной литературе обычно используется термин «сосудистая деменция».

Патогенез ХИМ в подавляющем большинстве случаев имеет многофакторный характер, чаще всего ведущую роль играют артериальная гипертензия (АГ), стенозирующее атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, мерцательная аритмия и расстройства системы гемостаза.

Стойкое повышение АД сопровождается поражением мелких мозговых артерий – микроангиопатией, морфологически проявляющимся артериосклерозом или липогиалинозом. Обнаруживаются изменения артерий мозга в виде очагов плазмо-, геморрагий, зон некроза стенки сосуда с ее истончением, одновременно регистрируются элементы репаративных и адаптивных процессов в виде гипертрофии мышечной оболочки с перекалибровкой артерий, формированием «гипертонических стенозов», вплоть до полной облитерации просвета сосудов [3]. Так как АГ является ведущим фактором риска прогрессивных форм цереброваскулярной патологии, один из важнейших вопросов – определение наличия и характера гипертензии у пациента, причем наиболее важны такие параметры, как уровень АД, степень поражения органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг) и этиология. В таблице 1 приведена классификация АГ по уровню АД в соответствии с рекомендациями Российского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр, 2008) [4].

Данная классификация имеет большое значение, т. к. позволяет наглядно оценить тяжесть гипертензии и, как следствие, риск развития ОНМК либо прогрессивного ухудшения церебральной гемодинамики с развитием и усугублением когнитивной недостаточности. Также крайне важно учитывать стадию АГ и наличие факторов риска. При I стадии АГ объективные проявления поражения ор-



ганов-мишеней отсутствуют. При II стадии имеется как минимум один из инструментально или лабораторно выявляемых признаков поражения органов-мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка, сужение сосудов сетчатки, микроальбуминурия, атеросклеротическое поражение сонных, подвздошных и бедренных артерий или аорты. При III стадии, кроме перечисленных признаков, имеются ассоциированные клинические состояния (АКС), к числу которых, согласно упомянутым рекомендациям, относятся ишемический и геморрагический мозговой инсульт, а также транзиторная ишемическая атака (ТИА). С клинической точки зрения необходимо учитывать и такие состояния, как церебральные гипертонические кризы, гипертоническая ДЭ, сосудистая деменция. К сожалению, встречается сочетание в диагнозе одного пациента ХИМ (или ДЭ), ТИА или гипертонических кризов и АГ I–II стадии, что говорит о недооценке состояния больного и степени риска осложнений.

При оценке сердечно-сосудистого риска также большую роль играет наличие другой патологии. В частности, к факторам риска относят большую величину пульсового АД (у пожилых), возраст (мужчины >55 лет; женщины >65 лет), курение, дислипидемии, сахарный диабет и нарушенную толерантность к глюкозе, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, абдоминальное ожирение и ряд других состояний. Стратификация риска может осуществляться согласно параметрам, представленным в таблице 2 [4].

Клинические проявления и течение энцефалопатии зависят от ряда факторов, в частности от индивидуаль-

ных особенностей патогенеза. В тех случаях, когда ведущий компонент патогенеза ХИМ (ДЭ) – АГ, наиболее типичным является преобладание ступенеобразного появления симптоматики, обусловленного периодически развивающимися гипертоническими церебральными кризами. При этом поражаются преимущественно интрацеребральные артерии диаметром 70–500 мкм и микроциркуляторное русло мозга. Характерен сегментарный характер сосудистых поражений, которые подразделяются на первичные и вторичные. Первичные – острые, повторные деструктивные изменения, обусловленные сосудистыми кризами (плазморрагии, фибриноидный некроз с набуханием стенки и развитием острого гипертонического стеноза, изолированный некроз миоцитов средней оболочки артерий, милиарные аневризмы, разрыв стенки, тромбоз). Вторичные – хронические репаративные процессы (артериосклероз, гиалиноз с утолщением стенок и сужением просвета артерий вплоть до облитерации), компенсаторно-приспособительные изменения (миоэластофиброз, гиперэластоз, мышечно-эластические «подушки» в местах отхождения ветвей, гипертрофия средней оболочки, пролиферация сосудов микроциркуляторного русла). Таким образом, множественные диффузные и мелкоочаговые изменения ткани мозга, имеющие различный патогенез, локализацию, характер и распространенность, приводят к формированию гипертонической ангиоэнцефалопатии.

У больных с тяжелым течением АГ и повторными сосудистыми кризами обычно развиваются такие лакунарные синдромы, как «чистый двигательный» инсульт, «чистый чувствительный» инсульт или «чистый мозжечковый» инсульт, обусловленные формированием малых (лакунарных) инфарктов головного мозга, которые рассматриваются в качестве особой формы ишемического поражения мозга. При повторении подобных эпизодов развивается лакунарное состояние – тяжелая многоочаговая патология мозга ишемического характера, формирующаяся при развитии множественных гипертонических малых глубинных (лакунарных) инфарктов (например, у больных с тяжелым течением АГ, множественными ТИА), приводящих к уменьшению массы и объема головного мозга, расширению объема желудочков и субарахноидальных пространств. Для таких пациентов обычно характерно выраженное когнитивное снижение вплоть до де-

**Таблица 1. Классификация АГ по уровню АД (мм рт. ст.)**

| Категории АД                     | Систолическое АД |       | Диастолическое АД |
|----------------------------------|------------------|-------|-------------------|
| Оптимальное                      | <120             | и     | <80               |
| Нормальное                       | 120–129          | и/или | 80–84             |
| Высокое нормальное               | 130–139          | и/или | 85–89             |
| • АГ 1-й степени                 | 140–159          | и/или | 90–99             |
| • АГ 2-й степени                 | 160–179          | и/или | 100–109           |
| • АГ 3-й степени                 | ≥180             | и/или | ≥110              |
| Изолированная систолическая АГ * | ≥140             | и     | <90               |

\* – изолированная систолическая АГ должна классифицироваться на 1, 2, 3 степени согласно уровню систолического АД

**Таблица 2. Стратификация риска у больных АГ\***

| ФР, ПОМ и СЗ         | АД (мм рт. ст.)                     |                                 |                                   |                            |
|----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
|                      | Высокое нормальное<br>130-139/85-89 | АГ 1-й степени<br>140-159/90-99 | АГ 2-й степени<br>160-179/100-109 | АГ 3-й степени<br>>180/110 |
| Нет ФР               | Незначимый                          | Низкий ДР                       | Средний ДР                        | Высокий ДР                 |
| 1–2 ФР               | Низкий ДР                           | Средний ДР                      | Средний ДР                        | Очень высокий ДР           |
| 3 ФР, ПОМ, МС или СД | Высокий ДР                          | Высокий ДР                      | Высокий ДР                        | Очень высокий ДР           |
| АКС                  | Очень высокий ДР                    | Очень высокий ДР                | Очень высокий ДР                  | Очень высокий ДР           |

ФР – фактор риска; ПОМ – поражение органов-мишеней; СЗ – сопутствующее заболевание; МС – метаболический синдром; СД – сахарный диабет; ДР – дополнительный риск

*Примечание:* \* – точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинико-инструментальное и биохимическое обследования больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов для диагностики ГЛЖ и утолщения стенки (или наличия бляшки) сонных артерий до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска вместо высокого или очень высокого

менции. При сочетании АГ с эшелонированным атеросклерозом или его преобладании также характерно формирование атеросклеротических малых глубинных (лакунарных) инфарктов, имеющих иной патогенез. При этом поражаются не сами перфорирующие артерии (как при АГ), а передние, средние и задние церебральные, а также экстракраниальные отделы сонных и позвоночных артерий в различных сочетаниях. Снижение кровотока в перфорирующих артериях является вторичным. Клинические стадии ДЭ представлены в таблице 3.

Аналогичные изменения могут развиваться и при наличии мерцательной аритмии. Даже при условии адекватной профилактики эмболических осложнений нарушение ритма сердца оказывает серьезное негативное влияние на системную и церебральную гемодинамику, вызывая или усугубляя имеющуюся недостаточность мозгового кровообращения и ускоряя развитие клинически значимых когнитивных и иных нарушений. Поэтому адекватная фармакологическая или хирургическая коррекция нарушений ритма всегда должна быть в числе важных вопросов ведения пациентов с этой патологией.

**Таблица 3. Стадии ХИМ**

| I стадия   |
|--|
| <p><b>Жалобы</b> на быструю утомляемость, рассеянность, ухудшение памяти, особенно на текущие события, снижение умственной работоспособности, плохое общее самочувствие, головные боли, шум в голове, несистемное головокружение, эмоциональную неустойчивость, тревожный сон.</p> <p><b>Объективно:</b> рассеянная микросимптоматика органического поражения нервной системы: вялость зрачковых реакций, асимметрия черепной иннервации, симптомы орального автоматизма, дрожание пальцев вытянутых рук и т. д.</p> <p><b>Социальная адаптация:</b> способность обслуживать себя в обычных условиях, сложность возникает лишь при повышенной нагрузке</p> |
| II стадия  |
| <p><b>Жалобы:</b> аналогично I стадии, но более выражены, часть жалоб может исчезнуть из-за снижения критики.</p> <p><b>Объективно:</b> на первый план выступают грубые расстройства памяти, включая долгосрочную, снижена критика к своему состоянию, характерны переоценка собственных возможностей, возбудимость, многословность, слабодушие. Начинает снижаться интеллект, часто отмечаются эпизоды дизартрии, нарушения координации, возникают патологические рефлексии.</p> <p><b>Социальная адаптация:</b> требует некоторой помощи в обычных условиях</p>  |
| III стадия   |
| <p><b>Жалобы:</b> переменны, зависят от ведущих клинических проявлений и сохранности критики.</p> <p><b>Объективно:</b> наряду с рассеянной симптоматикой выявляется преимущественное поражение определенных областей мозга (подкорковых узлов, ствола мозга, мозжечковых систем и т. д.). Характерны амиостатический, псевдобульбарный, вестибуло-мозжечковый синдромы, синдром «сосудистой» деменции, drop attacks, «поздняя» эпилепсия, синдром глобальной амнезии.</p> <p><b>Социальная адаптация:</b> из-за неврологического и когнитивного дефицита самообслуживание невозможно, требуется постоянная помощь</p>                                     |

Еще один важный и часто упускаемый при ведении пациентов с ХИМ вопрос – венозная энцефалопатия. Ее морфологическим субстратом обычно является длительный венозный застой в мозге вследствие различных причин: сердечной или сердечно-легочной недостаточности, сдавления венозных вен в области шеи (например, при синдроме функционального блока верхней апертуры грудной клетки), дистонии и гипотонии мозговых вен. **Характерными клиническими проявлениями венозной энцефалопатии являются:**

- 1) утренние и ночные распирающие головные боли;
- 2) гипертензионный (псевдотуморозный) синдром;
- 3) синдром рассеянного мелкоочагового поражения мозга;
- 4) астенический синдром;
- 5) беттолепсия.

Без выявления и коррекции венозного компонента ХИМ рассчитывать на ее эффективное лечение не приходится, т. к. высокий удельный импеданс церебрального кровотока не только существенно снижает перфузию вещества головного мозга, но и повышает внутрисосудистое давление, в т. ч. и на микроциркуляторном уровне, способствуя развитию отека и усугублению микроциркуляторных изменений.

Сложными вопросами ведения пациентов с ХИМ являются диагностика и дифференциальная диагностика. В первую очередь для выбора адекватной тактики ведения больного необходимо достоверно определить ведущие патогенетические механизмы и факторы риска у конкретного пациента. Также весьма важна дифференциальная диагностика с клинически сходными заболеваниями – например, с болезнью Альцгеймера и болезнью Пика. Для дифференциации этих заболеваний можно использовать как традиционную шкалу Хачинского (табл. 4), так и современные методы нейровизуализации, в частности магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию.

Основой эффективной терапии ХИМ является адекватный подбор препаратов и методов лечения, «перекрывающих» все основные элементы патогенеза. Основные компоненты фармакологической терапии представлены в таблице 5.

**Таблица 4. Шкала Хачинского**

| Признаки  | Баллы |
|---|-------|
| Внезапное развитие деменции                                     | 2     |
| Ступенеобразное развитие  | 1     |
| Флюктуирующее развитие  | 2     |
| Дезориентация в ночное время                                    | 1     |
| Относительная сохранность личности                              | 1     |
| Депрессия   | 1     |
| Эмоциональная неустойчивость                                    | 1     |
| АГ в анамнезе   | 1     |
| Инсульт в анамнезе  | 2     |
| Наличие атеросклероза (ЭКГ + ультразвуковая доплерография)      | 1     |
| Очаговая неврологическая симптоматика                           | 2     |
| Патологические знаки  | 2     |
| При сумме 4 балла и менее – болезнь Альцгеймера, 7 и более – ДЭ |       |





**ЦЕРЕТОН®**

**НЕЙРОКС®**

## ИДЕАЛЬНАЯ ПАРА

Применяются при:

- ✓ Острых нарушениях мозгового кровообращения
- ✓ Черепно-мозговой травме
- ✓ Хронической ишемии мозга (дисциркуляторной энцефалопатии)
- ✓ Когнитивных расстройствах



### Церетон:

**Ноотроп с нейропротекторным действием**

- ✓ Имеет двойной механизм действия: улучшает синаптическую передачу и увеличивает пластичность мембран
- ✓ Восстанавливает когнитивные, эмоциональные и поведенческие функции

Раствор для в/м и в/в введения

1000 мг/ 4 мл № 3, 1000 мг/ 4 мл № 5

Капсулы для приема внутрь

400 мг № 14

**400 мг № 28 – уникальная форма выпуска удобная для длительного курсового приема!**

### Нейрокс:

**Антиоксидант-антигипоксикант с нейропротекторным действием**

- ✓ Активирует энергетический обмен в клетках
- ✓ Препятствует развитию окислительного стресса
- ✓ Улучшает когнитивные функции

Раствор для в/м и в/в введения

250 мг/ 5мл № 5

100 мг/ 2мл № 10

### Возможная схема совместного применения:



У больных с преобладающим значением АГ в патогенезе ДЭ важнейшую роль играет контроль АД. У больных, перенесших ТИА или мозговой инсульт, необходимо стремиться к целевому АД 130/80 мм рт. ст. и менее. Для его достижения АД следует снижать с использованием этапной схемы, учитывая индивидуальную переносимость и избегая эпизодов гипотонии. При этом необходимо принимать во внимание возрастные особенности, в частности, оптимальная величина систолического АД для пожилых обычно составляет 135–150 мм рт. ст. («рабочее» давление), дальнейшее его снижение ведет к усугублению клинической картины ДЭ и повышению риска развития ОНМК. Особенно осторожно следует снижать АД у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом сонных артерий. Также необходимо контролировать АД в ночные часы (суточный мониторинг), т. к. у пациентов с суточным ритмом типа «over-dipper» и высоким значением индекса «день – ночь» имеется повышенный риск развития нарушений мозгового кровотока. Адекватная фармакологическая терапия позволяет существенно снизить риск осложнений, в частности, согласно данным исследования PROGRESS, профилактический прием периндоприла 4 мг 1 р./сут позволяет снизить риск развития всех когнитивных нарушений на 45%, деменции – на 30%.

В случае если у больного имеет место мерцательная аритмия, то для профилактики эмболизации необходимо применение варфарина под контролем показателей международного нормализованного отношения, дабигатрана этексилата или АСК. При отсутствии показаний к назначению варфарина или дабигатрана этексилата и непереносимости или неэффективности АСК в терапевтических дозах возможными заменами могут быть сочетание АСК (25 мг) и дипиридамола (200 мг) 2 р./сут, клопидогрел (75 мг/сут) или монотерапия дипиридамолом

(200 мг 2 р./сут). Необходимо отметить, что применение комбинации АСК с дипиридамолом может сопровождаться головной болью, что отрицательно влияет на комплаентность. Также с большой осторожностью необходимо относиться к его использованию у пациентов со стенокардией напряжения и документированным тяжелым стенозом коронарных артерий из-за риска осложнений. Во всех случаях применение альтернативных схем лечения требует более частого (в т. ч. лабораторного) мониторинга состояния пациента.

У пациентов с атеросклеротической ДЭ на первое место выходит стабилизация атеросклеротического процесса. Если у пациента с клинической картиной ДЭ имеет место дислипидемия, а по данным цветового дуплексного сканирования или мультиспиральной компьютерной томографии имеется хотя бы одна атеросклеротическая бляшка в магистральных артериях головы и шеи, то может быть поставлен вопрос о необходимости назначения статинов, например, аторвастатина в малой терапевтической дозе 10 мг/сут. При решении этого вопроса необходимо учитывать ряд факторов, в т. ч. уровень холестерина, гемодинамическую значимость бляшки (процент стеноза), ее тип (I–III типы по Gray-Weale с высоким риском тромбоэмболии), сопутствующую патологию (противопоказаниями к назначению являются активное заболевание печени, тяжелая недостаточность функции печени с повышенной активностью трансаминаз и др.). Снижение в результате лечения статинами холестерина липопротеинов низкой плотности на 1,0 ммоль/л приводило к снижению риска всех инсультов на 10%, а на 1,8 ммоль/л – на 17%.

В случае выраженного головокружения можно рекомендовать бетагистин 24 мг/сут. Это позволяет существенно уменьшить вызываемые головокружением нарушения походки, снизить риск травматизации и облегчить социальную адаптацию пациента.

У пациентов с преобладающим венозным патогенезом энцефалопатии, а также в качестве элемента комплексной терапии других форм ДЭ можно рекомендовать назначение препаратов, обладающих венотоническим действием. Одновременно пациенту рекомендуется ношение мягкой воротниковой шины Шанца (рис. 1) для разгрузки мышц плечевого пояса и шеи, что способствует снижению экстравазальной компрессии вен. По возможности пациент должен быть проконсультирован мануальным терапевтом (остеопатом) для выявления и коррекции синдрома функционального блока верхней апертуры грудной клетки [15].

Следующим важным направлением лечения пациентов с ХИМ является применение нейрометаболических и вазоактивных препаратов. К их числу можно отнести препараты комплексного действия (Нейрокс), преимущественно нейротропные (Церетон), преимущественно влияющие на мозговой кровоток (циннаризин, ницерголин, ксантинола никотинат), улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин), обладающие преимущественно нейротрофическим действием.

**Нейрокс** является антиоксидантом, однако также обладает антигипоксическим, антиагрегантным и мем-

**Таблица 5. Основные компоненты комплексной фармакологической терапии ДЭ**

|  |
|--|
| <b>Антигипертензионная терапия</b>   |
| Используются все классы антигипертензивных препаратов и их рациональные комбинации, однако не следует применять те из них, которые вызывают ортостатическую гипотонию            |
| <b>Препараты, улучшающие метаболизм мозга</b>  |
| Церетон, пирацетам, пиритинол, метионин, беклометазон, глицин, мемантин (меманталь), ацетиламиноантарная кислота, бетагистин, витамины А, С, Е, группы В, фолиевая кислота и др. |
| <b>Препараты, восстанавливающие микроциркуляцию</b>  |
| Гинкго двулопастного листьев экстракт, аминофиллин, винпоцетин, пентоксифиллин, гексобендин + этамиван + этофиллин, циннаризин, нимодипин, ницерголин и др.                      |
| <b>Ангиопротекторы</b>   |
| Винпоцетин, ницерголин, ксантинола никотинат, пирикарбат, бенциклан, пентоксифиллин и др.  |
| <b>Антикоагулянты</b>  |
| Ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, пентоксифиллин, дипиридамола, варфарин и др.   |
| <b>Антиоксиданты</b>   |
| Нейрокс, метилэтилпиридинол, витамины А, С, Е, группы В, селен, микроэлементы и др.  |



браностабилизирующим действием. Кроме того, он оказывает отчетливое корригирующее влияние на нарушенные при старении процессы обучения и памяти, улучшая процесс фиксации, сохранения и воспроизведения информации; способствует восстановлению эмоционального и вегетативного статуса; уменьшает проявления неврологического дефицита; снижает в мозге и крови уровни маркеров старения. Механизм геропротективного действия препарата связан с его антиоксидантными свойствами, прямым мембранотропным эффектом, способностью ингибировать процессы перекисного окисления липидов, восстанавливать ультраструктурные изменения гранулярной эндоплазматической сети и митохондрий, модулировать работу рецепторов [5–7]. Ноотропные свойства Нейрокса выражаются в способности улучшать процессы обучения и памяти, противодействовать угасанию привитых навыков и рефлексов [8, 9]. Препарат отличается хорошей переносимостью и может быть рекомендован в качестве элемента базовой терапии у пациентов с ХИМ, в т. ч. и старшей возрастной группы. Оптимальная схема применения при ХИМ без когнитивных нарушений – курсовое лечение 100 мг 2 р./сут в/м в течение 10–14 дней. При легких когнитивных нарушениях у больных пожилого возраста и при тревожных расстройствах – 100–300 мг/сут в/м в течение 14–30 дней.

В качестве ноотропной терапии можно применять **Церетон**, хорошо зарекомендовавший себя в лечении пациентов не только с хронической, но и с острой сосудистой патологией головного мозга. По нашим данным [10], у пациентов, перенесших мозговой инсульт, назначение Церетона с 1-го дня заболевания позволило достичь существенного улучшения по сравнению с контрольной группой. Так, с 16-го дня наблюдения у пациентов исследуемой группы отмечено улучшение когнитивных функций, согласно шкале MMSE, имеющее достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие от такового в контрольной группе. Такая же динамика выявлена и при измерении повседневной жизненной активности начиная с 30-го дня болезни. Таким образом, назначение Церетона оказало положительное влияние на реабилитационный прогноз и качество жизни пациентов. Хорошим вариантом при лечении пациентов этой группы было сочетанное применение Церетона и Нейрокса, что позволяло суммировать положительные эффекты препаратов при хорошей переносимости. Нами исследовалась



схема комбинированной терапии Церетоном в дозе 1000 мг и Нейроксом в дозе 250 мг в течение 14 дней у пациентов с легким и среднетяжелым ишемическим инсультом в течение 30 дней. Показано достоверное ( $p < 0,05$ ) влияние комбинированной терапии на степень восстановления неврологической симптоматики в группе больных, получавших комбинированную терапию к 30-му дню наблюдения. Выявлено, что достоверно ( $p < 0,05$ ) положительная динамика регресса неврологического дефицита отмечалась у пациентов, переносивших лакунарный инсульт и инсульт по типу атеросклероза крупных артерий. В меньшей степени комбинированная терапия оказала влияние на восстановление повседневной активности к 30-му дню наблюдения, не достигнув степени достоверности. Однако выявленная положительная тенденция позволяет прогнозировать получение лучших результатов на фоне мероприятий в раннем реабилитационном периоде [11].

При лечении ХИМ возможны различные схемы применения Церетона. Он может назначаться парентерально ежедневно в дозе 1000 мг/сут в течение 15 дней в/в капельно. Может применяться и в/в капельное введение Церетона 1000 мг – 4 мл на 200 мл физиологического раствора в течение 5 дней с последующим переходом на в/м введение в той же дозе в течение 10 дней [12]. Также при ХИМ и синдромах деменции препарат может назначаться внутрь по 400 мг (1 капс.) 3 р./сут, предпочтительно после еды, в течение 3–6 мес.

Целью одного из исследований, проведенных А.В. Соловьевой и соавт. в 2009 г., было изучение эффективности Церетона для лечения больных пожилого возраста с ХИМ. Все пациенты получали препарат в течение 15 дней по 1000 мг путем в/в инфузий. Более половины больных получали только Церетон, в ряде случаев назначалась гипотензивная терапия. Проведенное через 1 мес. повторное обследование пациентов показало, что состояние большинства из них улучшилось: уменьшились головная боль (63%), головокружение (43%) и улучшилась память (56%). Изучались иммунологические показатели пациентов до и после лечения препаратом. Уровень антител к основному белку миелина до лечения составил  $0,359 \pm 0,05$  ед. ОП, после лечения –  $0,21 \pm 0,04$  ед. ОП ( $p < 0,05$ ) [13].

Особого внимания заслуживает возможность совместного применения Нейрокса и Церетона у пациентов с ХИМ. Сочетание антиоксидантного, антигипоксического, антиагрегантного, мембраностабилизирующего эффектов Нейрокса с нейрометаболическим действием Церетона позволяет достаточно эффективно «перекрыть» основные патогенетические механизмы развития всех форм ДЭ [14].

Таким образом, своевременная полноценная диагностика ХИМ позволяет обеспечить выбор адекватной тактики ведения больного, подбор комплексной терапии, охватывающей весь спектр патогенетических и клинических вариантов этого заболевания и обеспечивающей профилактику осложнений. Своевременное начало лечения позволяет не только существенно улучшить качество жизни пациента, но и продлить период его социальной активности.

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

# Алгоритм ведения пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Профессор В.А. Сулимов, к.м.н. А.В. Родионов

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Несмотря на то, что в арсенале практического врача имеется около 40 антигипертензивных препаратов различных классов, до сих пор во всем мире число больных с артериальной гипертензией (АГ), достигающих целевого АД, далеко от идеального. По данным отечественных исследований, нормотензии на фоне лечения достигают не более 30% больных [1]. В основном целевого АД не удается достичь из-за стандартных ошибок антигипертензивной терапии: переоценки возможностей монотерапии, назначения нерациональных комбинаций и использования препаратов в неоптимальных дозах. Немаловажной причиной является и несоблюдение пациентами рекомендуемой схемы лечения, особенно при бессимптомном течении АГ. Тем не менее даже у больных, получающих комбинированную терапию современными препаратами в адекватных дозах, в 15–20% случаев не удается достичь целевого АД.

Согласно определению Европейского общества кардиологов (2013), резистентная АГ – это клиническая ситуация, в которой при одновременном назначении 3-х и более антигипертензивных лекарственных препаратов различных классов (один из которых – диуретик) не удается достичь целевого АД (<140/90 мм рт. ст.). При этом важно, чтобы все лекарственные препараты были назначены в оптимальных терапевтических дозах. Обследование и ведение пациентов с резистентной АГ включают в себя не только исключение симптоматической АГ, но и ряд других этапов: исключение псевдорезистентной АГ, оптимизацию лекарственной терапии и образа жизни и др. [2].

Рассмотрим алгоритм действия врача в ситуации, когда стандартные подходы к терапии не позволяют нормализовать АД (схема 1). Прежде всего вспомним народную врачебную мудрость: «Хуже всего работает тот препарат, который пациент не принимает». Действительно, плохая приверженность терапии – это основная причина неэффективности лечения. На каждом визите необходимо тщательно выяснять, придерживается ли пациент схемы лечения. К сожалению, многие больные склонны самостоятельно отменять препараты, уменьшать их дозы.

Вторым обязательным шагом обследования пациента с предполагаемой резистентностью является выполнение суточного мониторирования АД (СМАД). СМАД не только позволяет выявить гипертонию «белого халата», но и служит хорошим подспорьем для индивидуализации графика приема лекарств. Другими словами, ориентируясь на результаты мониторинга АД, врач

иногда может перераспределить прием лекарств в течение дня, не увеличивая их суточную дозу.

Важнейшим элементом работы с пациентом должны быть выявление и попытка модификации традиционных факторов риска (ожирение, курение, злоупотребление солью, гиподинамия). Несмотря на очевидную банальность этого утверждения, следует настойчиво повторять, что эти немедикаментозные методы лечения обладают доказанной эффективностью. Так, только снижение массы тела на 10 кг позволяет снизить АД на 5–20 мм рт. ст.

Обязательный элемент опроса пациента – активное выяснение лекарственного анамнеза. Нередко больные сами не рассказывают врачу о приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, назальных симпатомиметиков, кортикостероидов, контрацептивов, биологически активных добавок, в то время как эти препараты могут поддерживать повышенное АД.

Выявление вторичных АГ – непростая задача, т. к. нередко требует выполнения ряда нерутинных и дорогостоящих тестов. Самой неочевидной причиной симптоматических АГ являются нефрогенные гипертензии. Далеко не всегда, например, о больном с АГ и сахарным диабетом можно с уверенностью сказать, что играет основную роль в патогенезе болезни – эссенциальная АГ или нефрогенная АГ в рамках диабетического поражения почек. Рутинное обследование функции почек включает определение уровня креатинина и расчет СКФ, определение микроальбуминурии и протеинурии, оценку мочевого осадка. Ультразвуковое исследование почек вопреки распространенному заблуждению не позволяет судить о наличии «почечной гипертонии», единственным исключением, пожалуй, является лишь поликистоз почек.

Вазоренальная АГ – достаточно распространенная причина повышения АД, особенно у молодых курильщиков, подверженных атеросклерозу. Согласно рекомендациям, для исключения этой формы АГ показана ультразвуковая доплерография почечных артерий или мультиспиральная компьютерная томография, последний метод является предпочтительным. Ранее использовавшиеся методы исследования – скинтиграфия почек с каптоприлом и определение ренина в почечных венах в настоящее время не рекомендуются в связи с низкой чувствительностью и специфичностью [3].

Исключение эндокринных АГ предусматривает прежде всего доказательство гиперфункции соответствующего эндокринного органа; следует считать ошибкой попытку визуализации (компьютерная томо-



графия / магнитно-резонансная томография) до подтверждения избыточной гормональной активности. Дело в том, что до 5% здоровых людей являются обладателями небольших (как правило, не более 2–3 см) гормонально неактивных аденом (инциденталом), обнаружение которых становится отправной точкой длительного, дорогостоящего и в большинстве случаев бесполезного диагностического поиска. Диагностика синдрома Кушинга предусматривает использование одного из трех тестов или их комбинацию: определение суточной экскреции кортизола с мочой, малый дексаметазоновый тест с 1 мг дексаметазона и определение ночного кортизола в слюне. При подозрении на первичный гиперальдостеронизм следует одновременно определять концентрацию альдостерона и активность ренина плазмы (или концентрацию ренина) с последующим расчетом альдостерон/ренинового соотношения (АРС). Для первичного гиперальдостеронизма характерны увеличение концентрации альдостерона и снижение активности ренина (т. е. высокое АРС), тогда как при вторичном гиперальдостеронизме, нередко сопровождающем резистентную АГ, активность ренина будет повышена. Высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики опухолей хромаффинной ткани (феохромоцитомы) считают определение экскреции или плазменной концентрации метилированных производных катехоламинов: метанефрина и норметанефрина [4–6].

В качестве одной из весьма распространенных и в то же время столь же часто игнорируемых причин резистентной АГ рассматривают синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Для скрининга СОАС врачом первичного звена вполне можно использовать Эпвортский опросник, состоящий из простых вопросов, характеризующих типичные нарушения сна и бодрствования. Если СОАС рассматривается как вероятный, то есть все основания направить пациента в специализированный центр для проведения полисомнографии и подбора СИПАП (Constant Positive Airway Pressure) терапии, которая у многих больных является весьма эффективным методом не только лечения апноэ, но и уменьшения резистентности АГ.

Коарктация аорты – редкая причина АГ, которая у большинства больных хорошо распознается в детском возрасте. К другим нечастым причинам вторичных АГ относят другие эндокринопатии (акромегалия, гиперпаратиреоз), впрочем, они редко проявляются тяжелой АГ.

Лечение резистентной АГ начинают с оценки комплаентности пациента, попытки модификации образа жизни, а также с устранения внешних факторов, обладающих очевидным прессорным воздействием, в т. ч. с отмены или уменьшения дозы лекарственных препаратов, обладающих гипертензивным действием. Оптимизацию фармакотерапии, как правило, начинают с так называемой «перезагрузки». Поскольку пациенты с резистентной АГ зачастую принимают 5–7 препаратов, среди которых невозможно выделить заведомо «лишние» и низкоэффективные, предлагается заново начать подбор фармакотерапии. При этом целесообразно сразу

начинать с полноразовой трехкомпонентной терапии, как правило, состоящей из блокатора ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецептора к ангиотензину II), антагониста кальция и диуретика. С учетом известных различий в клинической эффективности между оригинальными препаратами и дженериками для лечения пациентов с резистентной АГ желательнее использовать оригинальные препараты. При недостижении целевого АД на фоне трехкомпонентной терапии можно добавлять β-блокаторы, а также увеличивать диуретическую терапию (спиронолактон, петлевые диуретики). Показано, что назначение лишь 25 мг спиронолактона при резистентной АГ у части больных приводит к значимому дополнительному снижению АД. Не стоит пренебрегать и α-блокаторами, которые хотя и не являются препаратами первой линии, тем не менее обладают прекрасным гипотензивным действием. А вот агонисты имидазолиновых рецепторов, столь часто применяемые в России, при использовании в 5–6-й линии терапии, как правило, не дают значимого дополнительного эффекта [2].

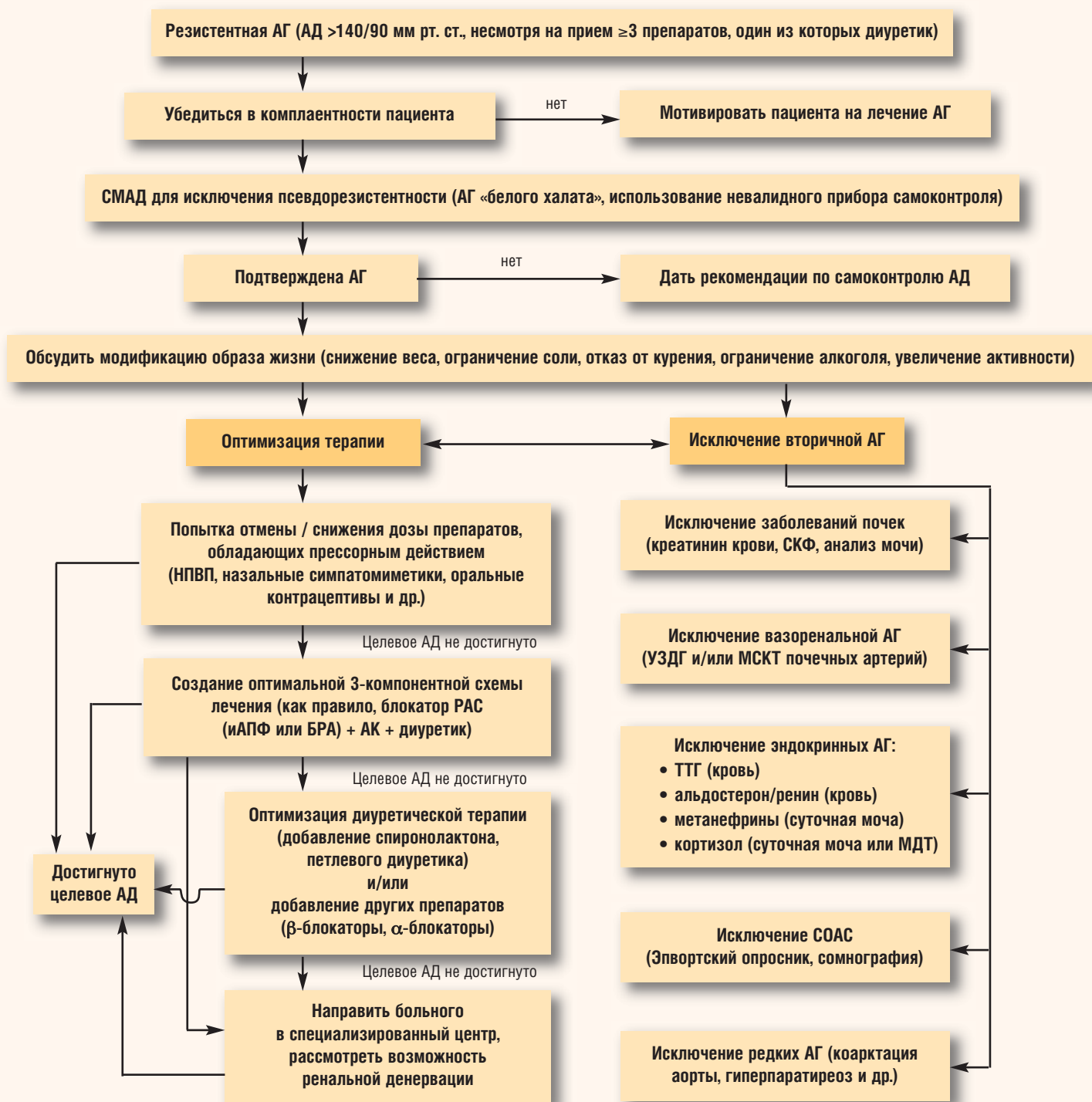
Наконец, в том случае, когда, несмотря на все усилия врача, пациенту не удается достичь целевого АД, стоит рассмотреть вопрос о направлении больного в специализированный центр, где можно еще раз вернуться к вопросу о ее исключении вторичных АГ, а также обсудить применение нового нефармакологического метода лечения – ренальной денервации. В настоящее время эта методика активно изучается, существующие данные об эффективности пока не столь однозначны, однако очевидно, что у некоторых пациентов отмечается достаточно значимый эффект процедуры [7].

Таким образом, современные подходы к диагностике и лечению больных с резистентной АГ позволяют у большинства больных достичь целевого АД, обеспечивая снижение риска сердечно-сосудистых катастроф.

#### Литература

1. Конради А.О. Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет // Артериальная гипертензия. 2012. № 18 (6). С. 1–5.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // Eur Heart J. 2013 Jul. Vol. 34 (28). P. 2159–2219.
3. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2011 Nov. Vol. 32 (22). P. 2851–2906.
4. Guignat L., Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective // Eur J Endocrinol. 2010 Jul. Vol. 163 (1). P. 9–13.
5. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep. Vol. 93 (9). P. 3266–3281.
6. Chen H., Sippel R.S., O'Dorisio M.S. et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma and medullary thyroid cancer // Pancreas. 2010 Aug. Vol. 39 (6). P. 775–783.
7. Schmieler R.E., Redon J., Grassi G. et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension // J Hypertens. 2012. Vol. 30 (5). P. 837–841.

Схема 1. Алгоритм ведения пациентов с резистентной АГ



Примечания:

- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;
- РАС – ренин-ангиотензиновая система;
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- БРА – блокатор рецептора к ангиотензину II;
- АК – антагонист кальция;
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
- УЗДГ – ультразвуковая доплерография;
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;
- ТТГ – тиреотропный гормон;
- МДТ – малый дексаметазоновый тест с 1,0 г дексаметазона;
- СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне.



# Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления

Профессор **А.Л. Верткин**, к.м.н. **А.С. Скотников**,  
к.м.н. **Е.Ю. Тихоновская**, **Ж.М. Оралбекова**, **О.М. Губжокова**

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**К**оморбидный фон пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) отягощен отнюдь не меньше, чем у «сосудистых» больных, при этом очевидно, что ХОБЛ в свою очередь по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известных сегодня заболеваний.

Доказательства этого постулата можно найти в эпидемиологических работах отечественных и зарубежных терапевтов и пульмонологов. Результаты наших исследований, основанных на ретроспективном анализе патологоанатомических вскрытий больных ХОБЛ (n=3239, средний возраст – 72,2±5,7 года), демонстрируют схожие данные, согласно которым у больных ХОБЛ:

- в 85% случаев имеет место гипертоническая болезнь с поражением органов-мишеней;
- в 64% выражен коронарный атеросклероз;
- в 19% есть в анамнезе перенесенный ишемический инсульт;
- в 21% подтверждается диагноз тромбоза легочных артерий (ТЭЛА);
- в 39% избыточно развита жировая клетчатка;
- в 14% констатируется тяжелый дефицит массы тела;
- в 27% диагностируются злокачественные новообразования разных локализаций;
- в 34% присутствует доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- в 67% имеется снижение минеральной плотности костной ткани и т. д.

К чему отнести эти нередкие состояния: к системным внелегочным проявлениям ХОБЛ, ее осложнениям или к патологии, сопутствующей данному заболеванию? Случайны или закономерны цифры, представленные выше? Первична ли ХОБЛ? При практически досконально изученных аспектах развития и течения ХОБЛ в настоящее время остается множество вопросов, затрагивающих механизмы формирования коморбидной патологии у данной категории больных.

Какими бы ни были эти общие патогенетические механизмы, ясно одно: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1], потеря веса [2], остеопороз [3] и ряд других «внелегочных» проявлений ХОБЛ связаны с наличием хронического системного воспаления (ХСВ) [4].

Общеизвестно, что в основе ХОБЛ лежит длительно протекающий воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани (bronхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды) [5], однако зачастую «класси-

ческое» локальное воспаление приобретает системный характер, при котором в корне меняется суть воспалительного процесса.

ХСВ – это типовой мультисиндромный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [6].

Реакция микрососудов (особенно посткапиллярных венул) носит тотальный характер и влияет на абсолютно все органы, в связи с чем можно заключить, что микроциркуляторные расстройства являются ключевыми составляющими ХСВ. Кроме того, ХСВ проявляется окислительным стрессом, повышением концентраций циркулирующих цитокинов и активацией многочисленных клеток воспаления, синтезирующих собственные медиаторы [7].

Среди основных медиаторов ХСВ выделяют: провоспалительные интерлейкины (ИЛ) -1, 2, 6, 8, 9, 12, 18 [8], фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) [9], матриксные металлопротеазы (ММП) [10], С-реактивный белок (СРБ) [11] и т. д. Биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, сегодня можно считать изомеры десмозина [12], лейкотриен-В4 [13], ИЛ-8 [14], эластазу нейтрофилов [15] и сурфактантный протеин Д [16].

Кроме того, продолжая тему коморбидности и осуществляя поиск общих механизмов развития, казалось бы, диаметрально противоположных заболеваний, необходимо отметить, что в крови пациентов с ХОБЛ обнаруживают повышенные концентрации фибриногена [17], атриального (тип А) и мозгового (тип В) натрий-уретического пептида (NTproBNP) [18], а также Т-тропонина [19]. Системная воспалительная реакция невозможна без вовлечения внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани, которые приводят к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов, вплоть до появления полиорганной недостаточности.

Таким образом, развитие и усугубление коморбидности у пациентов с ХОБЛ может быть объяснено ХСВ и его выраженностью. Основной причиной систематизации воспаления у данной категории больных является барьерная несостоятельность очага воспаления, появляющаяся в результате многолетнего триггерного

воздействия на бронхи и легкие экзогенных повреждающих агентов и, в частности, табачного дыма.

Так, согласно нашим морфологическим данным, частота и спектр воспалительных изменений внутренних органов у больных ХОБЛ достоверно различаются в зависимости от анамнеза курения. Так, при посмертном гистологическом изучении тканей внутренних органов куривших больных частота обнаружения воспалительных изменений составляет 96%, в то время как у некурящих пациентов – 62% [20].

Кроме того, правомочно предположение, что на развитие коморбидности и отягощение прогноза больных ХОБЛ влияют последствия и остаточные явления пережитых оперативных вмешательств, лучевых и химиотерапевтических процедур, а также перенесенных инфекционных заболеваний и травм.

### **ХОБЛ и повышение артериального давления**

Артериальная гипертензия (АГ) и ХОБЛ представляют собой одно из самых частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. По аналогии с нефрогенной и эндокринной АГ с 1966 г. имеет место термин «пульмогенная АГ», к основным характеристикам которой относят: повышение АД через 4–7 лет после манифестации ХОБЛ; повышение АД в момент обострения ХОБЛ; снижение АД в процессе затихания обострения ХОБЛ; снижение или нормализацию АД по мере разрешения бронхообструктивного синдрома, несмотря на применение симпатомиметиков и глюкокортикоидов [21]. Среди патогенетических механизмов АГ у больных ХОБЛ ведущая роль принадлежит первичной активизации симпато-адреналовой системы (САС). Основным механизмом системной и легочной АГ на фоне ХОБЛ являются хроническая артериальная гипоксемия и гиперкапния [22]. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и далее усиливает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная  $\alpha$ -адренергическая и дофаминергическая активность, которую повышают даже относительно короткие периоды гипоксии [23].

Повышение активности САС посредством увеличения выработки катехоламинов способствует нарушению функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилению модулирующего влияния адренокортикотропного гормона на минералокортикоидную функцию надпочечников, что приводит к увеличению секреции альдостерона [24]. Таким образом, к патогенезу АГ при ХОБЛ подключается почечное звено, заключающееся в гиперреактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышении активности юкстагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, при этом почечный механизм формирования АГ при ХОБЛ быстро становится доминирующим. При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблю-

дается высокая активность РААС уже в начальной стадии ХОБЛ, и в т. ч. отмечается гиперактивность ее тканевых компонентов [25]. Повышенная активность РААС может стать причиной гипокалиемии у пациентов с ХОБЛ, которая в свою очередь приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности из-за снижения силы дыхательной мускулатуры [26].

Помимо гипоксии причиной повышения АД у больных ХОБЛ могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации САС и развитию системной вазоконстрикции. Колебания интраторакального давления влияют не только на симпатическую нервную систему, но и на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объема циркулирующей крови (простагландины, предсердный NTproBNP) [27].

Кроме того, у больных «пульмогенной» АГ по сравнению с генерализованным спастическим типом микроциркуляции у пациентов, страдающих эссенциальной АГ, выявлено преобладание явлений застоя в веноулярном отделе микроциркуляторного русла, к которым со временем присоединяются реологические расстройства, связанные с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, нарушением их функции и локальным стазом в микрососудах (эритроцитоз). Подавление механизмов активной модуляции тканевого кровотока сопровождается компенсаторным возрастанием роли пассивной модуляции, которая направлена, прежде всего, на разгрузку веноулярного звена микроциркуляторной системы [28].

Безусловно, что при освещенных выше механизмах патогенеза АГ и ХОБЛ взаимоотягощению двух этих патологий способствуют неспецифическое персистирующее воспаление низкой градации и оксидативный стресс, которые приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению выработки эндотелина и тромбоксана [29], а также к сосудистому ремоделированию и активации РААС [30]. Изучение цитокинового статуса и СРБ у пациентов с АГ показало, что уровень провоспалительных маркеров повышается по мере повышения АД [31]. Таким образом, наличие латентного воспалительного процесса (например, при ХОБЛ) у лиц с повышенным АД может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия и быть патогенетическим механизмом АГ.

### **ХОБЛ и мультифокальный атеросклероз**

Совместное течение ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС), несомненно, отягощает друг друга. Как упоминалось ранее, гипоксия, развивающаяся при хронической бронхообструкции в условиях недостаточной оксигенации, способствует еще большему повышению потребности миокарда в кислороде и дальнейшему ухудшению микроциркуляции. Кроме того, прогрессирование гипоксии приводит к повышению порога болевой чувствительности и формированию безболевой ишемии миокарда, аналогичной таковой у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД).



Однако при поиске общих механизмов патогенеза ХОБЛ и ИБС не следует забывать о системном воспалении. Как известно, высокая концентрация различных системных маркеров воспаления, среди которых СРБ, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$ , ассоциирована с усугублением атеросклероза и развитием его осложнений [32]. В связи с этим в последние годы они считаются независимыми факторами риска кардиоваскулярной патологии в целом и острого коронарного синдрома (ОКС) в частности [33].

Наиболее изученным фактором риска является СРБ, который, будучи центральным белком острой фазы воспаления, может увеличивать воспалительный каскад, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  периферическими мононуклеарными клетками и альвеолярными макрофагами [34], активируя систему комплемента, стимулируя захват липопротеидов низкой плотности макрофагами, а также усиливая адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [35].

Взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» (ксантомных) клеток [36]. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающего в основании атеромы, ее дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей венечных артерий, лежащих в основе ОКС.

С другой стороны, известно, что при стабильном течении ХОБЛ уровни данных маркеров воспаления также повышены [37], что отражается в наличии прямой корреляции между тяжестью ХОБЛ и концентрациями СРБ, ФНО- $\alpha$  [38], ИЛ-6 [39] и ряда других провоспалительных цитокинов. При обострении ХОБЛ их уровни повышаются в 2,5–3 раза [40], а, следовательно, каждое обострение ассоциировано с повышенным риском развития новых кардиоваскулярных событий. Поскольку обострение ХОБЛ заведомо сопровождается нарастанием системно-воспалительных сдвигов, то можно предположить более выраженную структурно-геометрическую перестройку сердца в случае развития инфаркта миокарда (ИМ) в фазу обострения бронхолегочной патологии [41].

Так, у больных ХОБЛ, имеющих 5 и более обострений в течение года, риск ИМ увеличивается примерно в 5 раз [42], однако данных о том, какие именно категории больных ХОБЛ имеют наибольший риск развития ИМ и по какой причине, в литературе недостаточно. Известно лишь, что повышение риска развития ИМ на фоне обострения ХОБЛ может быть связано с дополнительной нагрузкой на гемодинамику с увеличением работы сердца, ростом давления в легочной артерии, увеличением работы дыхательных мышц, усилением активности САС и РААС, а также с выбросом провоспалительных цитокинов из очага воспаления в системный кровоток.

Таким образом, можно заключить, что фаза обострения ХОБЛ является фактором, провоцирующим развитие ИМ, и триггером ОКС у пациентов с хронической бронхообструкцией. Кроме того, сегодня известно о влиянии обострения ХОБЛ на последующие процессы

постинфарктного ремоделирования миокарда за счет усугубления систолической дисфункции левого желудочка, которая развивается в результате значительного увеличения концентрации СРБ, ФНО- $\alpha$  и гаптоглобина, последующего избыточного синтеза коллагена, нарастания размеров полостей сердца, утолщения его стенок и усугубления ишемии миокарда с развитием очагов некроза и повторного воспаления в сердечной мышце [43]. К тому же патогенетическая связь хронической сердечной (ХСН) и дыхательной недостаточности подтверждается обнаружением у больных ХОБЛ высоких титров мозгового NTproBNP [44], являющегося общепризнанным маркером ХСН.

### **ХОБЛ и гиперкоагуляция**

В клинике внутренних болезней тромботические осложнения ХОБЛ в целом и ТЭЛА в частности являются весьма распространенным явлением. По данным аутопсии у больных ХОБЛ признаки немассивной ТЭЛА обнаруживаются в 39% случаев [45] и зачастую ассоциированы с имеющейся у пациентов избыточной массой тела и декомпенсацией хронического легочного сердца. Кроме того, ТЭЛА может наслаиваться на текущее обострение ХОБЛ [46].

К факторам, предрасполагающим к развитию ТЭЛА у больных ХОБЛ, относятся легочное сердце с наличием муральных тромбов в правом желудочке, нарушения агрегации тромбоцитов и фибринолиза, полицитемия, снижение уровня физической активности, системная воспалительная реакция организма, прием кортикостероидов, курение и аритмии [47].

Патогенез развития аритмий у больных ХОБЛ носит мультифакториальный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства (ЛС), назначаемые больным ХОБЛ, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, ИБС, АГ, дисфункцию левого и правого желудочков, а также повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. В числе прочих аритмогенных факторов указываются гипокалиемия, гипомagneземия и респираторный ацидоз.

В связи с повышенным риском тромбообразования при обострении ХОБЛ в докладе рабочей группы «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD) рекомендуется проводить профилактику тромбозов глубоких вен (механические устройства, антикоагулянты) при обездвиженности, полицитемии или дегидратации пациентов независимо от наличия тромбозов в анамнезе [48]. Однако в широкой клинической практике частота соблюдения данных рекомендаций предельно низка.

С позиций системного воспаления высокий процент тромботических осложнений при ХОБЛ может быть объяснен выраженным повышением сывороточного фибриногена как при стабильном течении ХОБЛ, так и при его обострении, особенно при усилении кашля и гиперпродукции гнойной мокроты [49].

Фибриноген является острофазовым белком и маркером системного воспаления, а потому играет важней-

шую роль в патогенезе и прогрессировании любых заболеваний воспалительной природы, в т. ч. ХОБЛ. Нарастание концентрации фибриногена в сыворотке крови при обострении ХОБЛ столь стремительно (в 5 раз в течение 24 ч), что риск внезапных тромботических событий на фоне очередного обострения весьма высок как у коморбидных сосудистых пациентов, так и у больных ХОБЛ, неотягощенных соматически. В связи с этим повышение концентрации фибриногена в плазме крови рассматривается как независимый предиктор декомпенсации ССЗ [50] и один из ключевых факторов, учитываемых при стратификации тяжести прогноза больных ХОБЛ [51].

Наиболее гетерогенной группой в отношении тромботических исходов ХОБЛ являются пожилые больные, у которых высокое содержание фибриногена в крови создает благоприятные условия как для гиперкоагуляции, так и для организации цепей фибриногена в легких. Однако процесс коллагенообразования может развиваться только на стабилизированном фибрине, повышенное образование которого при ХОБЛ объясняется активацией контактных факторов свертывания крови. Этот факт подтверждается укорочением тромбинового времени и более высоким содержанием фибриназы в крови у больных ХОБЛ пожилого возраста, у которых период обострения ХОБЛ протекает с особенно высокой коагулянтной и низкой фибринолитической активностью [52].

Другой составляющей синдрома гиперкоагуляции при ХОБЛ, обеспечивающей протромботическое и провоспалительное состояние всех систем организма, является ожирение, встречающееся, по нашим данным, у пациентов с ХОБЛ в 31% случаев. Жировая ткань является эндокринным органом, депонирующим множество провоспалительных цитокинов (в т. ч. СРБ, ФНО, ИЛ-6), гормонов и нейромедиаторов.

Более того, адипоциты вырабатывают большие концентрации адипоцитокинов, среди которых наиболее изучены лептин, адипсин, адипонектин, резистин и грелин. Они усугубляют проградентно протекающее системное воспаление и интермиттирующую гипоксию, способную изменять метаболизм глюкозы посредством влияния на периферическую чувствительность тканей к инсулину [53].

Лептин – это гормон, обладающий анорексигенным действием, снижающий аппетит и при избыточной массе тела способствующий ее уменьшению. Однако несмотря на то, что у пациентов с ожирением уровень лептина должен быть повышен, у больных ХОБЛ ввиду развития гиперadreнергического состояния [54], обусловленного гиперкапнией, и в силу активности высоких концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) количество его ниже должного [55].

Кроме того, у пациентов с ХОБЛ имеет место так называемая резистентность к лептину, которая опять-таки, посредством активации супрессоров сигнальной системы цитокинов и подавления сигналов лептина, способствует системному воспалению [56].

При сниженном уровне лептина у больных ХОБЛ с синдромом ожирения имеют место высокие титры концентрации другого гормона, продуцируемого жировой

тканью, – адипонектина, который способствует у данных больных развитию инсулинорезистентности и СД 2-го типа. Таким образом, системное воспаление при ХОБЛ у пациентов с ожирением усугубляет последнее и препятствует уменьшению индекса массы тела (ИМТ).

### **ХОБЛ и истощение**

Обратная клиническая ситуация наблюдается у пациентов с эмфизематозным кахектичным типом ХОБЛ, исходно имеющих дефицит массы тела. При наличии эмфиземы легких у пациентов с ХОБЛ наблюдается большая степень проявлений системного воспаления и питательной недостаточности. Это выражается в более высоких концентрациях ИЛ-6, более значимом повышении содержания адипонектина и ухудшении показателей нутритивного статуса, а именно снижении ИМТ, тощей (т. е. свободной от жира) массы тела (ТМТ), кожно-жировой клетчатки и абсолютного числа лимфоцитов крови.

При отсутствии необходимости в лептине у этой категории пациентов значительно снижается рецепторная активность к нему, что способствует прогрессированию питательной недостаточности. Истощение является частым спутником этих больных, встречаясь в 10–15% случаев легких и среднетяжелых стадий ХОБЛ и у 50% больных с тяжелой хронической бронхообструкцией. Основная причина снижения массы тела – это потеря мышечной массы или ТМТ, в то время как уменьшение массы жировой ткани и изменения концентраций адипоцитокинов имеют меньшее значение. Повышенный уровень катаболизма белка, приводящий больных ХОБЛ к потере массы поперечно-полосатой мускулатуры, является результатом ХСВ.

Снижение ИМТ является независимым фактором риска смерти больных ХОБЛ [57], т. к. прямо пропорционально падению ТМТ уменьшаются сила и выносливость скелетных мышц [58], а также сократимость диафрагмы [59]. В связи с этим для больных ХОБЛ разработан индекс BODE, который для определения прогноза у данной категории пациентов, кроме таких показателей, как объем форсированного выдоха за первую секунду, тест 6-минутной ходьбы, балл шкалы одышки mMRC, учитывает ИМТ [60]. Таким образом, остается открытым вопрос: до какого значения ИМТ под влиянием проводимой терапии целесообразно снижать вес больным ХОБЛ, имеющим ожирение? Ведь эти пациенты, по нашим данным, более чем в 70% случаев длительно принимают сахароснижающие препараты, способствующие потере веса. До какого показателя безопасно снижать массу у больных, ИМТ которых находится в пределах нормальных значений? Ответить на эти вопросы смогут клинические исследования, результатом которых должны стать создание и внедрение комплексного алгоритма контроля над изменением веса коморбидных пациентов с ХОБЛ на фоне проводимой терапии.

У больных ХОБЛ с выраженной потерей веса повышен уровень сывороточного ФНО-β (липотоксин-α), что подтверждает участие данного провоспалительного фактора в развитии кахексии. В норме ФНО активизирует



ет многие типы клеток, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, окиси азота, реактивных форм кислорода, простагландинов и лейкотриенов, а также молекул адгезии. В легких при хроническом воспалении ФНО синтезируется отдельными альвеолярными макрофагами, что способствует эластолизу и формированию эмфиземы, однако если его начинают вырабатывать большинство данных клеток, то велика вероятность развития саркоидоза. В процессе формирования эмфиземы, при распаде составляющих экстрацеллюлярного матрикса, в т. ч. гиалуроновой кислоты, эластина и коллагена, происходит хемотактическая активация нейтрофилов и макрофагов с последующим образованием активных форм кислорода и протеаз, что усугубляет воспаление. Кроме того, ФНО способствует росту лимфоидной ткани и осуществляет мощный, сфокусированный иммунный ответ, привлекая в очаг повреждения, в т. ч. опухолевого, воспалительные клетки, которые после выполнения своей миссии с помощью ФНО подвергаются апоптозу. Самоуничтожение не позволяет макрофагам производить дальнейшее повреждение здоровых тканей, которое неизбежно происходит (частично) а ФНО в норме активно участвует в процессах тканевого восстановления. При ХОБЛ в результате гипоксии ФНО-индуцированный апоптоз макрофагов нарушается, и последние продолжают свое разрушительное действие не только в очаге поражения, но и вторгаясь глубже в пределы здоровых тканей, вызывая ХСВ и замыкая его порочный круг [61]. Высокая способность альвеолярных макрофагов генерировать активные формы кислорода приводит к дестабилизации мембран самих фагоцитирующих клеток, к оксидантному повреждению эндотелия и окружающих тканей, что поддерживает воспаление.

В период ремиссии ХОБЛ ухудшению антропометрических параметров нутритивного статуса и увеличению степени питательной недостаточности способствует высокое содержание в сыворотке крови ФНО, в то время как в период обострения основную роль в развитии кахексии играет ИЛ-6 [62]. ИЛ-6 – это один из главных лабораторных медиаторов лихорадки, кахексии, лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения в крови уровня белков острой фазы воспаления и снижения уровня альбумина. ИЛ-6, являясь одним из основных регуляторов воспаления, на начальных стадиях воспалительного процесса способствует выработке СРБ, гаптоглобина, фибриногена, а на его завершающихся стадиях приводит к подавлению секреции ФНО- $\alpha$  [63]. В связи с этим повышенный уровень СРБ при острой коронарной патологии и ряде других рассмотренных выше состояний, протекающих параллельно ХОБЛ, можно считать косвенным маркером активности ИЛ-6 [64].

Метаболические эффекты ИЛ-6 зависят от степени повышения его секреции. Если умеренное повышение уровня ИЛ-6 скорее способствует ожирению, то генерализованное увеличение продукции ИЛ-6 ведет к кахексии [65].

Причастность ИЛ-6 к прогрессированию потери ТМТ и формированию кахексии подтверждается данны-

ми о его способности повышать утомляемость при физической нагрузке [66]. Есть все основания полагать, что ИЛ-6 реализует свои метаболические эффекты, непосредственно активируя соответствующие комплексы энзимов, однако несомненно, что этот цитокин реализует их и опосредованно, меняя чувствительность клеток к инсулину. Принятие положения о влиянии ИЛ-6 на инсулинорезистентность способно внести свой вклад в современные представления о таких состояниях, как ожирение, СД, кахексия и атеросклероз.

### **ХОБЛ и малигнизация**

Известно, что у пациентов, перенесших инфекционное заболевание, наблюдается уменьшение, а иногда и полное исчезновение раковых опухолей. Дело в том, что ФНО и другие острофазовые белки в нормальных условиях обладают цитотоксичным эффектом в отношении широкого круга раковых клеток. Однако, как было упомянуто ранее, при далеко зашедшем процессе, сопровождающемся развитием эмфиземы, образуются протеазы, относящиеся к семейству ММП, действие которых в норме подавляется тканевыми ингибиторами ММП (ТИМП). Дисбаланс между ММП и ТИМП лежит в основе патогенеза ХОБЛ и особенно эмфиземы легких. При ХОБЛ в бронхоальвеолярном смыве, мокроте и альвеолярных макрофагах обнаружено повышение концентраций ММП-1 (коллагеназа) и ММП-9 (желатиназа В) [67]. Говоря об общности механизмов патогенеза различных заболеваний в структуре соматического статуса коморбидных больных, необходимо отметить, что уровень ММП-9 также повышен у пациентов с острым ишемическим инсультом [68]. Активность ММП-9 в значительной степени определяет действие трансформирующего фактора роста (ТФР), который необходим для нормального восстановления тканей при их повреждении, однако при избытке ТФР, особенно в условиях повышения ММП-9, развивается фиброз [69]. ТФР в свою очередь активирует рецепторы к эпидермальному фактору роста (ЭФР), возбуждение которых приводит к индукции клеточной пролиферации, апоптоза, миграции и дифференциации, а также способствует ангиогенезу и усилению выработки муцина. Кроме того, при активации рецепторов ЭФР запускаются внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к повышению пролиферации малигнизированных клеток, росту опухоли, а также к стимуляции процессов инвазии, патологического ангиогенеза и метастазирования. В подтверждение этого факта в многочисленных биологических исследованиях была выявлена повышенная активность рецепторов ЭФР и каскада, запускающегося при их активации у больных немелкоклеточным раком легкого.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ХОБЛ через цитокиновый провоспалительный каскад повышает риск развития рака легких. В связи с этим современные европейские и американские рекомендации диктуют всем пациентам с установленным диагнозом ХОБЛ необходимость прохождения рентгенологического исследования с целью исключения злокачественных новообразований легких и бронхов.

## ХОБЛ и остеопороз

В числе прочих экстрапульмональных проявлений ХОБЛ одним из наиболее инвалидирующих состояний является остеопороз. Патофизиологические аспекты костного ремоделирования и формирования остеопенического синдрома при ХОБЛ связаны с рядом цитокинов «раннего ответа» (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и адипокинов, синтезируемых жировой тканью (лептин, адипонектин) [70]. Продукция ИЛ-6 осуществляется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками (лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, гепатоцитами, васкулярными, эндотелиальными, опухолевыми и другими клетками), в т. ч. остеобластами, клетками стромы костного мозга, синовиальными клетками и хондроцитами. Доказано, что ИЛ-6 играет центральную роль в патогенезе остеопороза с повышенной резорбцией костной ткани [71].

Цитокины, подобные ИЛ-6, играют важную роль в гомеостазе костной ткани, стимулируя развитие остеокластов [72]. Избыточный синтез остеокластов на фоне системного воспаления и повышенных титров ИЛ-6 приводит к недостаточной для заполнения костных полостей пролиферации остеобластов [73]. Кроме того, что подтверждена значимость ИЛ-6 в резорбции костной ткани, доказана и его роль в патогенезе гиперпаратиреоза [74], болезни Педжета [75], миеломной болезни [76], ревматоидного артрита [77] и ряда других заболеваний, сопровождающихся повышением резорбции костной ткани. Доказано, что ИЛ-1, ИЛ-11 и макрофагальный колониестимулирующий фактор являются более сильными триггерами костной резорбции, чем паратиреоидный гормон. Указанные цитокины могут обеспечивать связь между воспалительным процессом при ХОБЛ и костным ремоделированием. У больных ХОБЛ с остеопенией также повышен уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, в связи с чем можно предположить, что снижение ТМТ и уменьшение плотности костной ткани при ХОБЛ идут параллельно друг другу и коррелируют с тяжестью заболевания.

Лептин в норме стимулирует костное формирование, действуя на костномозговые клетки, увеличивая количество остеобластов и ингибируя дифференцировку адипоцитов. Кроме того, он ингибирует остеокластогенез, повышая продукцию остеопротегерина. Поэтому снижение уровня лептина при ХОБЛ может приводить к ухудшению формирования и повышению резорбции кости.

Повышенный при ХОБЛ уровень адипонектина также приводит к усилению костной резорбции [78]. Кроме того, было продемонстрировано, что адипонектин может оказывать независимый негативный эффект на костную ткань [79].

Следует отметить, что при бронхиальной астме (БА) не наблюдается избыточной продукции указанных цитокинов, с чем, возможно, связана более низкая встречаемость остеопороза при БА по сравнению с ХОБЛ. Однако, говоря о цитокинах, не стоит забывать о дефиците массы тела, миопатиях, ограничении физической активности (гипомобильности и гиподинамии), а также курении – все эти факторы вносят дополнительный вклад в развитие «пульмогенной» остеопении.

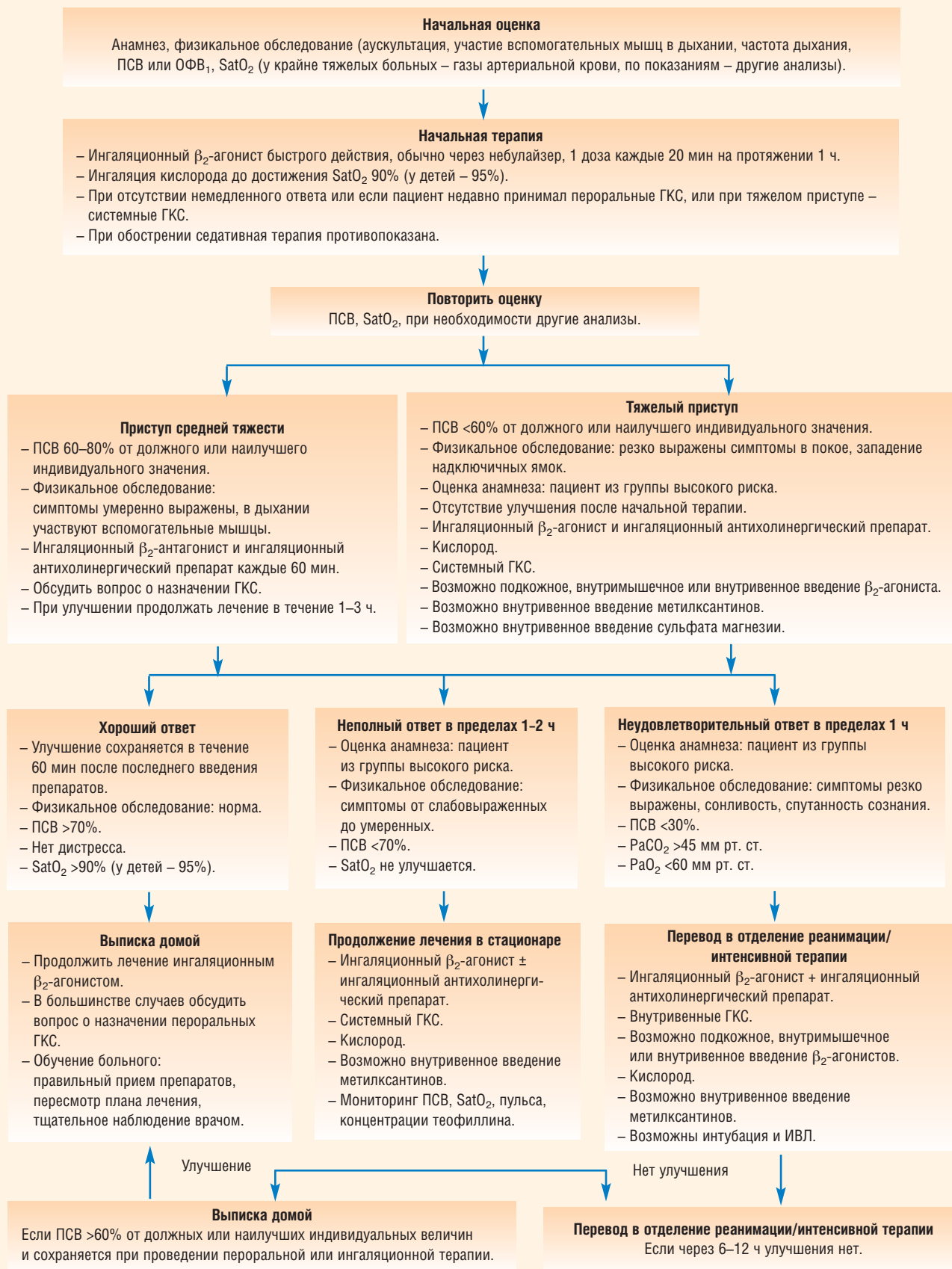
## Литература

- Friedman G.D., Klatsky A.L., Siegelau A.B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death // *N Engl J Med*. 1976. Vol. 294. P. 1071–1075.
- Schols A.M. Pulmonary cachexia // *Int J Cardiol*. 2002. Vol. 85. P. 101–110.
- Raisz L.G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling // *Clin Chem*. 1999. Vol. 45. P. 1353–1358.
- Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the // *Buffalo Health Study*. *Chest*. 2000. Vol. 118. P. 656–664.
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) // пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 100 с.
- Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н. Системное воспаление – миф или реальность? // *Вестник Российской академии наук*. 2004. Т. 74. № 3. С. 219–227.
- Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) // *Proc Am Thorac Soc*. 2007. Vol. 4. P. 522–525.
- He J.Q., Foreman M.G., Shumansky K. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD // *Thorax*. 2009. Vol. 64. P. 698–704.
- Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm Pharmacol Ther*. 2006. Vol. 19. P. 189–199.
- Brajer B., Batura-Gabryel H., Nowicka A. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression // *J Physiol Pharmacol*. 2008. Vol. 59 (Suppl 6). P. 145–152.
- Pinto-Plata V.M., M Ilerova H., Toso J.F. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers // *Thorax*. 2006. Vol. 61. P. 23–28.
- Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers // *Eur Respir J*. 2008. Vol. 31. P. 416–469.
- Manisto J., Hahtela T. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors // *Nord. Med*. 1997. Vol. 112 (4). P. 122–125.
- Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm Pharmacol Ther*. 2006. Vol. 19. P. 189–199.
- Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema // *Eur Respir J*. 2001. Vol. 17. P. 946–953.
- Sin D.D., Pahlavan P.S., Man S.F. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? // *Thorax*. 2008. Vol. 63. P. 65–74.
- Groenewegen K.H., Postma D.S., Hop W.C., Wielders P.L., Schipper N.J., Wouters E.F.; COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations // *Chest*. 2008. Vol. 133. P. 350–357.
- Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Cor pulmonale // *Intern Med*. 2009. Vol. 48. P. 503–512.
- Brekke P.H., Omland T., Holmedal S.H. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation // *Eur Respir J*. 2008. Vol. 31. P. 563–570.
- Верткин А. Л., Скотников А.С. Как не проиграть бой сигарете? Курение в стадии зависимости – это уже болезнь, которая должна лечиться, и лечиться правильно // *Медицинская газета*. 2011. № 2. С. 11.
- Мухарьямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // *Кардиология*. 1974. № 12 (34). С. 55–61.
- Серебрякова В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1998. 55 с.
- Волков В.Г. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия // *Тер. архив*. 1985. Т. 57. № 3. С. 53–54.
- Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Беленький А.И. Гуморальные механизмы пульмонологической гипертензии // *Труды Крымского медицинского института*. 1985. Т. 108. С. 50–52.
- Гриппи М.А. Патофизиология легких. М.: Бином, 1997. С. 315.
- Чичерина Е.Н., Шилипина В.В., Малых С.В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом // *Пульмонология*. 2003. № 6. С. 97–102.
- Серебрякова В.И. Исследование функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией: Сб. научных трудов СПбГСГМИ «Достижения медицины – практическому здравоохранению». Л., 1990. С. 50–51.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Е.В. Шилова, Погощенкова И.В., Заседателева Л.В., Ли В.В. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных ХОБЛ // *Русский медицинский журнал*. 2003. Т. II. № 9. С. 535–539.
- Kataoka H., Otsuka F., Ogura T., Yamauchi T., Kishida M., Takahashi M., Mimura Y. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats // *H Am J Hypertens*. 2001, Mar. Vol. 14 (3). P. 276–285.

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



## Алгоритм ведения больных с обострением бронхиальной астмы



**Примечание.** ГК – глюкокортикоиды; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 с; PCV – пиковая скорость выдоха; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом.

Материал опубликован в журнале «Респираторная медицина: новости, мнения, обучение», 2013 г., № 1 (1). С. 64.

# Фотосенситивность: нежелательная реакция на локальную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами

к.м.н. О.В. Котова, к.м.н. И.В. Рябоконт

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

**Ф**оточувствительность – это неблагоприятная кожная реакция в ответ как на местное применение химического агента, так и на лекарственный препарат, принятый внутрь или используемый местно, в сочетании с воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения. По природе возникновения различают следующие подтипы: фототоксические и фотоаллергические реакции, при этом фототоксичность – гораздо более распространенное явление, чем фотоаллергия [1].

Фотосенситивные реакции труднопредсказуемы. Они могут возникать у людей любого возраста, но более часто встречаются у взрослых, чем у детей, – возможно потому, что взрослые чаще используют лекарственные препараты как системно, так и местно [2].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – широко используемая в практике врача любой специальности группа лекарственных средств для терапии боли различного происхождения [3]. НПВП по уровню потребления относятся к наиболее популярным лекарствам в мире [4]. Этот факт объясняется высокой эффективностью НПВП при болевом синдроме различной этиологии и интенсивности, воспалении, лихорадке. Продолжительность жизни населения постоянно растет, поэтому увеличивается распространенность заболеваний, требующих применения НПВП (ревматические поражения мягких тканей, воспалительно-дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата), и можно ожидать только увеличение потребления данных препаратов, применяемых системно (перорально, в/м, ректально) и локально (кремы, мази, гели) [5]. В развитых странах НПВП применяют 20–30% лиц пожилого возраста, среди которых около 30% пациентов вынуждены принимать эти препараты, несмотря на наличие факторов риска развития нежелательных явлений как со стороны ЖКТ, так и со стороны сердечно-сосудистой системы [3].

О системных побочных эффектах НПВП врачи обычно хорошо осведомлены и учитывают их в клинической практике, а локальная терапия чаще всего представляется весьма безопасной и не требующей особого контроля со стороны доктора, и это, к сожалению, большое заблуждение большинства специалистов. Помимо уже известных преимуществ селективных местных НПВП (высокая эффективность при лечении заболевания, способность проникать через кожу, достигая орга-

на-мишени, отсутствие в крови концентрации препарата, приводящей к зависимым от дозы побочным эффектам, метаболизм и выведение, идентичные таковым при пероральном приеме, безопасность) актуальными стали современные данные дерматологов, свидетельствующие о возросшей частоте нежелательных реакций на кожу некоторых местно применяемых НПВП [6]. Например, фотоаллергический контактный дерматит (ФАД) раньше считался редкостью, однако его распространенность, возможно, существенно недооценивается, принимая во внимание неклассические клинические проявления данного состояния в некоторых случаях [7].

Система фармаконадзора Испании (SEFV) начала регистрировать в своей базе подобную информацию о неблагоприятных реакциях со стороны НПВП для местного применения с 1996 г. и закончила сбор информации в 2001 г. Чаще всего случаи выявления фотодерматита были связаны с применением кетопрофена. На 2-м месте оказался пироксикам, на 3-м – этофенамат. Кетопрофен послужил основной причиной фотоаллергии (в 81,9% случаев), другие НПВП были далеко позади. Это обстоятельство можно объяснить тем, что под действием УФ света происходит превращение кетопрофена в молекулу, ответственную за фотоаллергию. С другой стороны, в исследовании было установлено, что другие представители НПВП нечасто вызывают подобные осложнения. Этот факт может быть объяснен особенностями их реакции на УФ. Так, диклофенак под действием УФ облучения преобразуется в вещество со слабым фототоксическим действием [8].

А.У. Zhang в своей работе приводит целый список препаратов, способных вызвать фотосенситивную реакцию, в числе которых и НПВП (табл. 1) [2].

В литературе описаны 2 случая системной реакции фоточувствительности при применении напроксена, ко-

**Таблица 1. Фотосенситивные реакции при применении некоторых НПВП (адаптировано [2])**

| НПВП       | Фототоксическая реакция | Фотоаллергическая реакция |
|------------|-------------------------|---------------------------|
| Целекоксиб | –                       | +                         |
| Ибупрофен  | +                       | –                         |
| Кетопрофен | +                       | +                         |
| Напроксен  | +                       | –                         |



470  
поворотов

239  
приседаний

196  
наклонов

**ЖИВИТЕ  
БЕЗ БОЛИ!**

Гель от боли в спине, мышцах и суставах





торая клинически была представлена эритемой и лихеноидным фотодерматитом [9].

ФАД является следствием классической реакции гиперчувствительности кожи, опосредуемой Т-лимфоцитами (реакция замедленной гиперчувствительности), в ответ на действие фотоаллергена или фотоантигена у человека, который ранее был сенсибилизирован тем же химическим соединением или веществом, перекрестно реагирующим с этим соединением. Четко отграниченные и чаще симметричные изменения кожи обычно возникают на поверхностях, которые подвергаются воздействию света. Но возможна и другая локализация этих изменений, что зависит от той части тела, на которую воздействовал свет, или от перемещения аллергена с одной части тела на другую. Иногда в месте первоначальной аппликации изменения не возникают, а солнечное излучение вызывает реакцию со стороны поверхностей, как подвергавшихся, так и не подвергавшихся локальному воздействию. Как и при аллергическом контактном дерматите, изменения обычно проходят после прекращения контакта с фотоаллергеном. Но иногда при воздействии солнечного света изменения могут продолжать возникать даже после устранения фотоаллергена. Возможны рецидивирующие транзиторные или стойкие реакции на свет (хронический актинический дерматит) [10].

Механизм образования фотоаллергена под действием УФ или света видимой части спектра изучен недостаточно. Предполагают, что существуют 2 механизма:

1. Специфический хромофор (молекула, способная поглощать свет) может переходить в возбужденное нестабильное состояние. Энергия, высвобождаемая после возвращения этой молекулы в исходное состояние, может приводить к конъюгации ее с носителем.

2. Возможно образование стабильного фотосоединения, которое действует как гаптен, способный конъюгироваться с носителем и приводить к образованию полного антигена.

После образования полного антигена патогенез ФАД становится полностью похожим на патогенез аллергического контактного дерматита: эпидермальные клетки Лангерганса процессируют этот антиген и презентуют его (вместе с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса) в лимфатических узлах антигенспецифичным Т-лимфоцитам. Кожные изменения возникнут после того, как циркулирующие активированные Т-клетки будут доставлены к тем областям кожи, на которые осуществлялось воздействие, и распознают данный фотоаллерген [7, 11].

Для большинства фотоаллергенов спектр действия находится в УФ-А диапазоне, но некоторые из них вызывают реакции при воздействии УФ в диапазонах А и В, как, например, НПВП [12].

Продолжительность реакции на действие света после прекращения аппликации известного фотоаллергена варьирует и зависит от конкретного фотосоединения. НПВП, такие как кетопрофен, могут быть причиной сохранения реакции пациентов на солнечный свет в течение нескольких недель после прекращения местной аппликации [13]. Скорее всего, это объясняется задержкой данной молекулы в эпидермисе на срок, составляющий, как минимум, 17 дней [14].

Как и при аллергическом контактном дерматите, устранение фотоаллергена обычно приводит к стиханию дерматита. Но иногда даже после устранения фотоаллергена дерматит может при воздействии солнечного света продолжаться, протекать в виде кратковременных реци-



Рис. 1. Рекомендации по назначению локальной терапии

дивов, длящихся до нескольких недель или месяцев, например, при использовании кетопрофена или в виде персистирующих реакций на свет (хронический актинический дерматит), что также характерно для кетопрофена [15]. Некоторые авторы объясняют этот феномен эндогенным образованием фотосенсибилизаторов [16].

Иногда контактные аллергические реакции под действием света усиливаются (фотоаггравация). Примерами таких аллергенов являются тиомочевина, НПВП, тосиламидная/формальдегидная смола и ароматизирующие вещества. Фотоаггравация может иногда смениться транзиторными или персистирующими реакциями на свет. Кроме того, персистирующая фоточувствительность (хронический актинический дерматит) может возникнуть на фоне хронической контактной аллергии, как в случае воздействия некоторых растений, например, из семейства сложноцветных, ароматизирующих веществ, лишайников, а также канифоли и кетопрофена [17, 18].

Клинические проявления ФАД такие же, как и при экзематозной реакции; гистопатологическая картина идентична таковой других форм аллергического контактного дерматита. Они могут быть острыми, подострыми или хроническими. ФАД обычно характеризуется четко отграниченными областями изменений, соответствующими поверхностям, подвергающимся воздействию света: лицо, шея, верхняя часть грудной клетки (зона декольте), тыл кистей и предплечий и иногда голени. Может возникать односторонняя реакция в случае аппликации фотоаллергена на какой-либо определенный участок тела и последующего воздействия солнца [16]. Кроме того, изменения в месте первоначальной аппликации могут отсутствовать, а последующее воздействие солнца приводит к реакции как на подвергающихся, так и не подвергавшихся этому воздействию областях, что характерно для кетопрофена [18].

Иногда могут возникать особые клинические проявления, такие как высыпания, напоминающие мультиформную эритему, лейкомеланодермия и лихеноидные фоточувствительные высыпания. Также были описаны уртикарные реакции и изменения, вызванные зудом (особенно на нижних конечностях), при использовании кетопрофена.

Сообщалось о системных реакциях, сопровождавших ФАД, таких как лихорадка, ознобы, диарея и даже нарушения функции печени [19].

В свете описанной проблемы врачу следует выбирать локально применяемый препарат с минимальным риском для пациента, особенно в летний период или период отпуска пациента, если он будет проводить его на солнце. К таким препаратам смело можно отнести **Найз® гель** (1% нимесулида). Являясь селективным НПВП, нимесулид безопасен при длительной терапии, и врач может быть уверен в отсутствии местных побочных реакций, в частности ФАД.

Эффективность местного применения нимесулида была доказана в целом ряде клинических исследований, в которые включались больные с различными заболеваниями суставов и патологией внесуставных мягких тканей. F. Erdogan et al. проводили локальную терапию

гелем нимесулида у 63 больных с остеоартрозом коленных суставов [20]. Аппликации выполнялись на область коленного сустава 3 р./сут. Через 1 нед. после начала лечения было зафиксировано достоверное улучшение по всем шкалам WOMAC. H. Ergun et al. сопоставляли эффективность 1% геля нимесулида и плацебо у 74 больных с остеоартрозом коленных суставов [21]. Препараты наносились на кожу в области коленных суставов 3 р./сут в течение 30 дней. Нимесулид обеспечивал значительное клиническое улучшение и достоверно превосходил плацебо по динамике индекса WOMAC, общей оценке эффективности лечения больным и врачом.

Помимо противовоспалительного действия локальное применение НПВП, в т. ч. нимесулида, обеспечивает и отчетливый обезболивающий эффект как у здоровых добровольцев, так и у ревматологических больных. S. Sengupta et al. оценивали анальгетический эффект локальных аппликаций нимесулида, диклофенака, пироксикама и плацебо у здоровых добровольцев [22]. Болевой раздражитель применялся до, через 15, 30, 60, 120 и 240 мин после нанесения препарата на кожу предплечья. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале. Нимесулид более эффективно уменьшал боль, чем диклофенак, пироксикам и плацебо. Он действовал быстрее, чем другие препараты и давал максимальный эффект через 120 мин после аппликации.

Таким образом, Найз® гель может быть использован в качестве и монотерапии, и комплексной терапии при нанесении его на болезненные участки 3–4 р./сут. При этом достигается выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект без местных и системных побочных явлений уже через 15 мин и сохраняется до 6 ч [23].

**Рекомендации при выборе НПВП для местной терапии [3]:**

- должен обладать выраженным обезболивающим действием;
- должен достигать ткани-мишени;
- его метаболизм и выведение должны быть такими же, как при системном применении;
- должен оказывать действие только на локальную активность в периферических тканях, например, периферические ноцицепторы в коже;
- не должен иметь системных побочных эффектов;
- не должен вступать в реакции лекарственного взаимодействия;
- не должен вызывать местных токсических и аллергических реакций, что особенно важно в период отпусков и в летний период;
- должен содержать компоненты с наименьшей сенсибилизирующей активностью;
- при наличии аллергических реакций в результате системного применения НПВП следует избегать в последующем и локального применения данного препарата.

Общие рекомендации по назначению локальной терапии для купирования боли при поражении опорно-двигательного аппарата представлены на рисунке 1.

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

# Симпозиум «Терапия ХОБЛ на современном этапе: есть ли место муколитикам?»

в рамках VIII Национального конгресса терапевтов, 21.11.2013 г.

Организатор: Российское научное медицинское общество терапевтов

Место проведения: Международный выставочный центр «Крокус Экспо», г. Москва



**Место нового муколитического препарата Эрдомед в терапии болезней органов дыхания**

*Профессор  
Giovanni A. Fontana  
(Флоренция, Италия)*

На сегодняшний день болезни органов дыхания входят в первую тройку заболеваний, наиболее часто приводящих к летальному исходу. А хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) названа одним из самых распространенных респираторных заболеваний. Необходимость комплексного подхода к лечению ХОБЛ обуславливает назначение препаратов различных терапевтических групп, и среди них одной из важнейших являются муколитики.

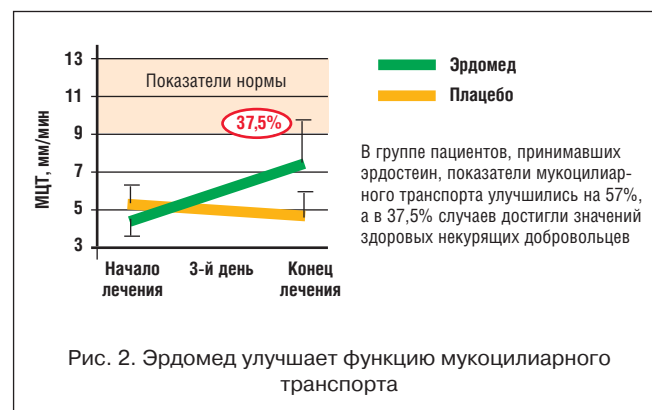
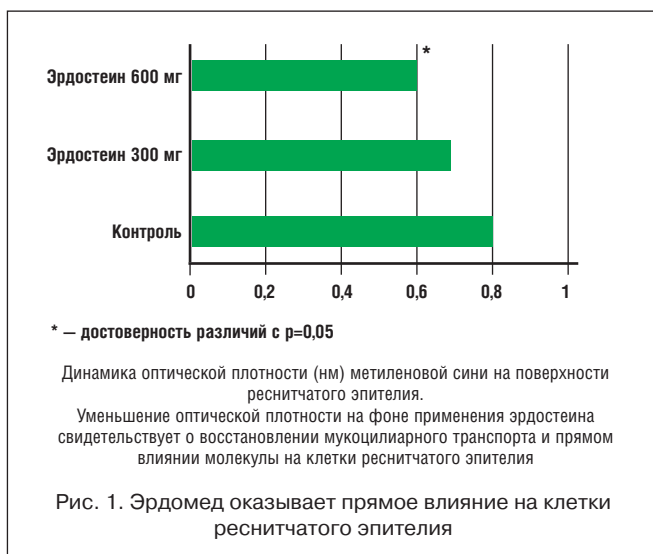
Хотелось бы поговорить о новом препарате Эрдомед (эрдостеин). В первую очередь необходимо отметить, что эффективность эрдостеина обеспечивается действием активных метаболитов, тиоловые группы которых вызывают разрыв дисульфидных мостиков, связывающих волокна гликопротеинов бронхиальной слизи, что приводит к уменьшению вязкости и эластичности мокроты.

Помимо муколитического эрдостеин оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и антиадгезивное действие по отношению к бактериям. Таким образом, фармакологический эффект эрдостеина является

многофакторным, что весьма предпочтительно для борьбы с ХОБЛ, поскольку клиническая картина этого заболевания включает в себя как легочные, так и внелегочные симптомы. В частности, речь может идти о воспалительном процессе, развивающемся в ответ на действие загрязняющих веществ в атмосфере, из-за ограничения воздушного потока и многого другого. ХОБЛ – это заболевание, сложное и вариабельное в отношении фенотипических проявлений, которые иногда комбинируются (смешанная форма). Но, строго говоря, чаще выделяют форму хронического бронхита (так называемую синюшную) и эмфизематозную форму.

При хронических бронхитах наблюдаются воспаление бронхиального дерева с утолщением мышечной стенки крупных ответвлений, увеличение размера и активности слизистых желез. Вследствие патологического сужения наступает обструкция дыхательных путей, в их просвете накапливается вязкий секрет, что приводит к продуктивному кашлю, который трудно поддается терапии. Морфологические изменения обусловлены снижением функции реснитчатого эпителия, воспалением и гиперплазией слизистых желез, что в дальнейшем приводит к гиперсекреции слизи.

Курение, загрязненный и загазованный воздух вызывают активацию альвеолярных макрофагов, которые гиперпродуцируют ряд биологически активных веществ (провоспалительные цитокины), стимулирующих Т-лимфоциты и нейтрофильный ответ. Это создает своего рода порочный круг, в результате чего наблюдается повышенная секреция протеаз, отвечающих как за альвеолярную деструкцию (эмфизематозный вариант), так и за гиперсекрецию слизи, а это вариант хронического бронхита. Гиперсекреция слизи со временем переходит в хроническую форму и существенно снижает легочную функцию.





Рассмотрим муколитический эффект эрдостеина. В первую очередь улучшается функция реснитчатого эпителия (рис. 1), мукоцилиарный клиренс достигает нормального уровня (рис. 2). Доказано, что по сравнению с ацетилцистеином эрдостеин гораздо более эффективно уменьшает объем мокроты, что позволило регуляторным органам Великобритании включить данный препарат в протокол национальных рекомендаций для краткосрочной терапии обострения хронического бронхита.

Антиоксидантный и противовоспалительный эффекты эрдостеина тесно взаимосвязаны. Препарат приводит к снижению метаболической активности нейтрофилов, что было доказано в ходе сложного теста *in vitro*. Эрдостеин имеет очень высокую противовоспалительную и антиоксидантную активность, он эффективно снижает как маркеры оксидативного стресса, так и маркеры воспаления в бронхоальвеолярном секрете.

Антиадгезивное свойство эрдостеина сегодня также заслуживает пристального внимания. Начиная с конца 1980-х гг. процент резистентных к антибиотикам штаммов, в частности золотистого стафилококка, энтерококка и др., постоянно растет. Ситуация ухудшается еще и тем, что с каждым годом уменьшается количество регистрируемых антибиотиков. По сравнению с 1980-ми гг. сегодня гораздо меньше новых препаратов находится в фазе клинических испытаний. Поэтому важно в этих условиях применять эрдостеин, который эффективно снижает адгезию золотистого стафилококка и *Escherichia coli* за счет нарушения механизма прикрепления бактерий к поверхности клеток. Важно отметить, что ацетилцистеин, применяемый с этой же целью, не продемонстрировал подобного эффекта.

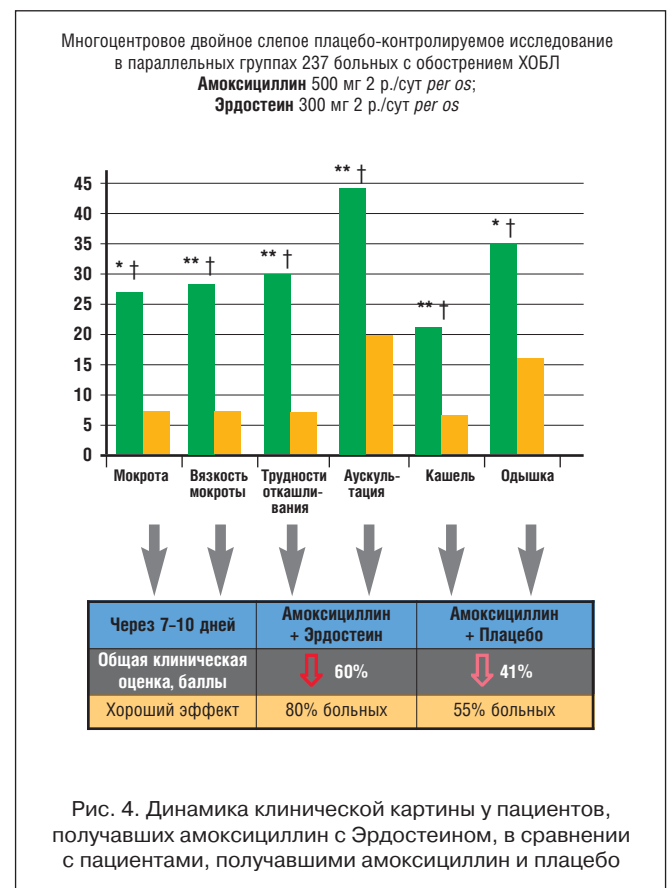
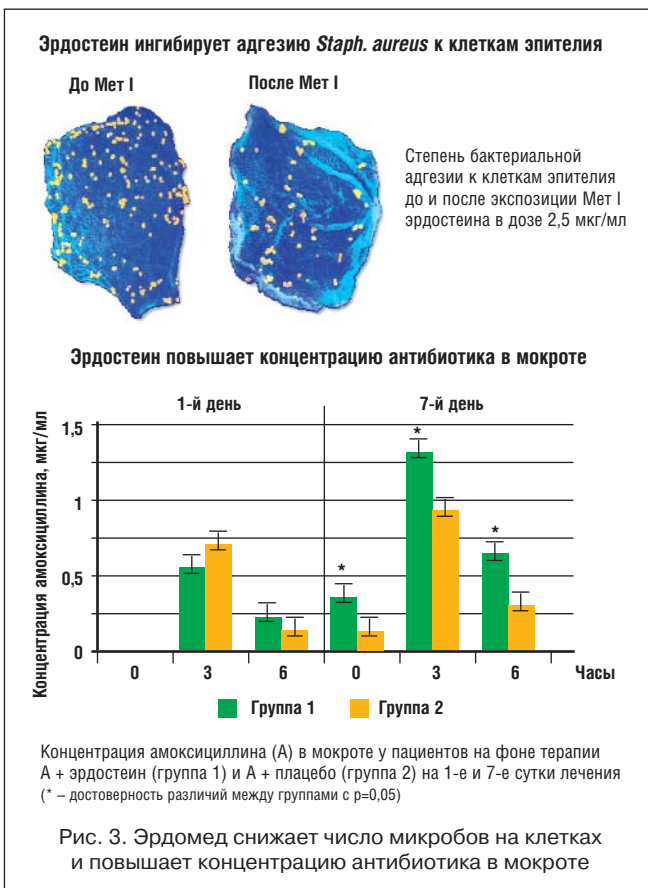
Таким образом, эрдостеин повышает концентрацию антибиотиков в мокроте (рис. 3), таких как эритромицин, кларитромицин и ципрофлоксацин, индуцируя

(увеличивая) их антиадгезивную активность, не меняя концентрацию антибиотика в крови. Немаловажно, что подобная комбинация препаратов позволяет существенно сократить продолжительность лечения, улучшая фармакоэкономические показатели.

В комбинации с другими антибиотиками (например, амоксициллином) эрдостеин уменьшает количество сезонных обострений заболеваний. Происходит увеличение концентрации антибиотика в мокроте, что приводит к более быстрому разрешению симптоматики в период обострения. Весьма показательными результаты исследования, проведенного итальянскими докторами, оценившими глобальный индекс эффективности эрдостеина по сравнению с плацебо. Индекс – это своего рода параметр оценки симптоматики, характерной для обострения ХОБЛ, включая частоту и интенсивность кашля, выраженность одышки, наличие хрипов и т. д. В этот метаанализ были включены 1046 пациентов. Исследование показало, что эрдостеин гораздо более предпочтителен в сравнении с плацебо, активно способствует разрешению симптомов ХОБЛ в период обострения, особенно в комбинации с антибиотиком. Кроме того, отмечено и снижение частоты обострений при применении данного препарата. В связи с этим число госпитализаций и больничных листов уменьшается.

По результатам еще одного сравнительного исследования эрдостеин оказался гораздо активнее ацетилцистеина. Это выражается в скорости снижения продукции мокроты и уменьшения симптоматики обострения ХОБЛ.

Наиболее масштабное исследование, посвященное эрдостеину, носит название RESTORE. Это 12-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование имеет целью оценить эффективность и безопасность эрдостеина при долгосрочной терапии ХОБЛ. Для исследования в разных странах Ев-



ропы были отобраны 530 пациентов с обоими фенотипами ХОБЛ: бронхитическим и эмфизематозным; 350 на данный момент уже закончили исследование, оценка оставшихся пациентов продолжается. Пациенты получали эрдостеин в дозировке 300 мг в капсулах 2 р./сут либо альтернативу – 2 капсулы плацебо. Обязательным условием для пациентов был курс антибиотикотерапии в течение 8 нед. до включения в исследование. Перед исследователями стояла задача получить данные об эффективности и безопасности эрдостеина в терапии ХОБЛ. Ожидается снижение частоты обострения как минимум на 20% у пациентов с ХОБЛ, и если удастся достигнуть этого порогового значения, то исследование будет считаться успешно завершённым. Дополнительно будет оцениваться воздействие эрдостеина на параметры легочной функции, кашель, мокроту, одышку, качество жизни. Публикация результатов ожидается в конце 2014 – начале 2015 г. по мере завершения исследования и обработки его результатов.

Выводы: эрдостеин обладает 4-мя основными фармакологическими действиями: муколитическим, антиоксидантным, противовоспалительным и антиадгезивным, и все они очень эффективны при терапии ХОБЛ. Возможность использования нового препарата с таким широким фармакологическим спектром действия может привести к наилучшему исходу у пациентов с точки зрения клинико-функциональных показателей и экономической выгоды для системы здравоохранения.

## Роль мукоактивных препаратов при обострении ХОБЛ

**Профессор С. Н. Авдеев  
(Москва)**

При хронических бронхитах происходят морфологические изменения на уровне слизистой оболочки дыхательных путей, которые предрасполагают к избыточной продукции бронхиального секрета. И эта продукция, конечно, не является физиологичной. В связи с тем, что секрет не находит выхода, происходит задержка его эвакуации, что усугубляет уже имеющуюся обструкцию дыхательных путей. Уменьшается и эффективность воздействия ингаляционных препаратов, которые мы назначаем нашим пациентам, т. к. они не достигают своей цели.

Результатом всего этого является тяжелое обострение заболевания. Изменения, которые возникают на уровне дыхательных путей, – это не только задержка секрета, но и его качественное изменение. Известно, что при ХОБЛ происходит качественное изменение муцинов: начинают преобладать те муцины, которые в норме обычно не присутствуют. Поэтому важно не только эвакуировать секрет, но и подобрать ту терапию, которая изменит эту инверсию и позволит улучшить проходимость дыхательных путей.

Как известно, обострение – это процесс, который отражает усиление воспаления в дыхательных путях. Данные о ведущей роли нейтрофильного воспаления подтверждены в ходе многочисленных клинических исследований, с результатами которых можно ознакомиться в научной литературе. Кроме того, необходимо уделять внимание и различным патофизиологическим механизмам, которые запускаются при обострении ХОБЛ. В частности, это усиление оксидативного стресса. Сегодня существует множество разнообразных методов оценки уровня оксидативного стресса, и один из них – это количество вы-



дыхаемой пациентом перекиси водорода. У больных ХОБЛ этот стресс намного выше, чем у лиц без патологии, а при обострении он еще больше усиливается.

В настоящее время предлагается различное техническое оборудование для того, чтобы улучшить дренаж дыхательных путей у пациентов со многими заболеваниями, в т. ч. и с ХОБЛ. Существует целая линия таких приборов, например, высокочастотные (пассивного и активного действия).

Стали привычными и аппараты для высокочастотной вентиляции легких. По самым последним данным, высокочастотная компрессия грудной клетки значительно уменьшает одышку у пациентов с обострением ХОБЛ. Кроме того, интенсивно применяется высокочастотная перкуSSIONная вентиляция легких. Ее отличие состоит в том, что высокочастотные толчки направляются не на грудную клетку снаружи, а передаются через дыхательные пути. Эта методика тоже очень эффективна для удаления секрета из дыхательных путей.

Что касается медикаментозной терапии, то сегодня можно найти не так уж много исследований, которые изучали применение мукоактивных препаратов в момент обострения ХОБЛ. Наиболее известны следующие: ацетилцистеин, карбоцистеин и эрдостеин. Эти препараты имеют 2 точки приложения. Одна из них связана с мукоактивным, чаще всего муколитическим действием препарата. Муколизис в данном случае предполагает чаще всего активность метаболитов, тиоловые группы которых разрывают дисульфидные мостики, связывающие волокна гликопротеинов, что обеспечивает уменьшение вязкости мокроты, улучшение клиренса, очищение дыхательных путей. С другой стороны, тиолы обладают еще и выраженным противовоспалительным действием. Они способны изменить репродукцию муцинов секрета дыхательных путей и, таким образом, уменьшить повышенную продукцию мокроты. Такое двойное действие характерно для всех вышеперечисленных препаратов, и это приводит к улучшению проходимости дыхательных путей, уменьшению выраженности симптомов у больных ХОБЛ. В том числе можно ожидать таких эффектов и при обострениях.

Какие мукоактивные препараты сегодня дают наибольший результат в современной терапии больных с обострением ХОБЛ? Исследование, результаты которого были опубликованы в 2005 г., посвящено N-ацетилцистеину, изучавшемуся при применении в стандартной дозе, двойной дозе и в сравнении с плацебо. Лечение проводилось на протяжении примерно 7 дней. Результаты показали, что данная схема применения препарата, в общем-то, ни к каким сдвигам с точки зрения дыхания не приводит. Но важно правильно оценивать эффект терапии. С точки зрения влияния на симптомы (частоту и интенсивность кашля, сложность откашливания) можно видеть определенные результаты – у большинства пациентов наступило улучшение, самое заметное у тех, кто получал более высокие дозы N-ацетилцистеина. Это же исследование дает интересную информацию о влиянии препарата на воспаление – мукоактивный препарат показал противовоспалительный эффект. Он проявился и для дозы 600, и для дозы 1200 мг/сут. На 10-й день терапии нормализация маркеров в полной мере была достигнута у пациентов, принимающих большую дозу N-ацетилцистеина.

Рассмотрим результаты исследования другого мукоактивного препарата – карбоцистеина. Были проанализированы имеющиеся в литературе данные, и выяснилось, что, несмотря на обилие статей о применении данного препарата при стабильном течении ХОБЛ, нет ни одной работы, посвященной действию карбоцистеи-

на при обострении. Настоящее исследование носило рандомизированный характер и было плацебо-контролируемым. Доза карбоцистеина составляла чуть больше 4 г, т. е. пациенты получали по 15 мл 3 р./сут на протяжении 10 дней.

С точки зрения влияния на симптомы:

- выраженность кашля уменьшилась уже на 5-й день, этот эффект сохранялся и на 10-й день;
- влияние на одышку: больших изменений не получено. Но отмечено достоверное влияние препарата на отхождение мокроты у пациентов на 5-й и 10-й день;
- влияние на интенсивность воспалительной реакции: на 10-й день терапии имелись достоверные различия между 2-мя группами пациентов. Та группа, в которой для терапии применялась высокая доза карбоцистеина, показала более выраженный противовоспалительный эффект.

Заслуживает особого внимания информация о новом препарате – эрдостеине и его роли при обострении ХОБЛ. Публикации 1998 г. показывают возможности использования Эрдомеда в комплексе с антибиотиками. Приведены результаты совместного применения амоксициллина с эрдостеином: концентрация антибиотика в мокроте у пациентов с хроническим бронхитом становится выше.

Другое, более обширное (237 больных) исследование дает информацию о том, что происходит не только повышение концентрации антибиотиков в мокроте у пациентов с обострением заболевания, но и заметное улучшение клинической картины (рис. 4). В данном исследовании группа 1 получала комбинацию мукоактивного препарата эрдостеина с амоксициллином, а группа 2 – амоксициллин с плацебо. С точки зрения влияния на общие симптомы у пациентов, применявших комбинацию амоксициллина с эрдостеином, все симптомы (вид мокроты, ее вязкость, сложность откашливания, хрипы при аускультации, кашель, одышка) были значительно меньше выражены, чем при применении плацебо.

Показательны результаты проведенного в 2010 г. исследования, имеющего своей целью изучить особенности эрдостеина у больных с обострением ХОБЛ. При применении эрдостеина в дозе 300 мг 3 р./сут показатели пациентов 1-й группы, принимавшей эрдостеин, значительно превосходят по эффективности показатели группы, принимавшей плацебо. Оценивалось влияние терапии на воспаление, функцию малых дыхательных путей, частоту обострений.

Что касается оценки функции малых дыхательных путей и частоты обострений, то на фоне приема эрдостеина на 10-й день терапии результаты были значительно лучше (почти 2-кратное различие по группам эрдостеина и плацебо), меньше было и обострений к концу 2-го мес. лечения (4-кратное различие по группам эрдостеина и плацебо).

Сегодня для оценки эффективности мукоактивных препаратов при длительном назначении у пациентов с ХОБЛ лучше всего подходят параметры, отражающие функцию малых дыхательных путей.

Еще не опубликованные результаты исследования, о котором шла речь на конгрессе Европейского респираторного общества (сентябрь 2013 г.), доказали положительное влияние Эрдомеда на функцию дыхательных путей. Целью исследования стало изучение результатов применения Эрдомеда в дозе 300 мг по 3 р./сут на протяжении 10 дней у больных с обострением ХОБЛ. Показано достоверное изменение клинической картины в сторону улучшения. Кроме того, после назначения эрдостеина в период обострения число рецидивов на протяжении последующего времени было значительно меньше.

новый мукорегулятор

## С ВЫРАЖЕННЫМИ АНТИАДГЕЗИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

АНТИАДГЕЗИВНОЕ

МУКОРЕГУЛЯТОРНОЕ

АНТИОКСИДАНТНОЕ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ



**Для более раннего регресса респираторных симптомов и снижения риска бактериальных осложнений**

**Для особых категорий пациентов:**

- с кашлем с трудноотделяемой мокротой
- с затяжным кашлем
- с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки
- в период борьбы с табачной зависимостью и отказа от курения
- групп риска (пожилые, иммунокомпрометированные, активные и пассивные курильщики)



1 капсула, 300 мг,  
2-3 раза в день



Таким образом, мукоактивная терапия может иметь большое значение в терапии пациентов с обострением ХОБЛ. Если говорить о патогенезе частых обострений, то не вызывает сомнений тот факт, что в такой ситуации важен комплексный подход: отказ от курения, назначение противобактериальных препаратов и т. д., но когда речь идет о хроническом воспалении и оксидативном стрессе, необходимо решение именно этих проблем. И именно мукоактивные препараты позволяют улучшить в дальнейшем исходы у пациентов с такой тяжелой болезнью, как ХОБЛ.

### Мукоактивная терапия при стабильном течении ХОБЛ

**Профессор В.А. Казанцев (Санкт-Петербург)**



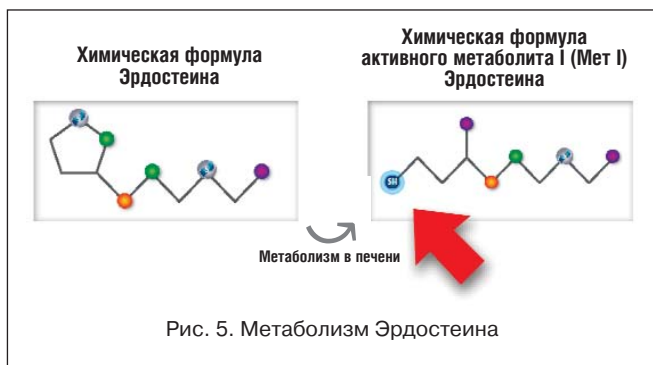
Кашель является одной из наиболее частых жалоб на врачебном приеме. Причины кашля многообразны: это острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей, бронхиты, ХОБЛ, пневмония, альвеолиты, туберкулез, опухоли и др. Есть и нереспираторные причины, например, хроническая сердечная недостаточность, поскольку применение различных сердечно-сосудистых препаратов может вызвать кашель, и многое-многое другое. Среди инфекций дыхательных путей обострение ХОБЛ встречается примерно в 15% случаев, и это наиболее тяжелые, с неблагоприятным прогнозом пациенты, которые требуют серьезного лекарственного лечения и составляют значительную часть от всех случаев госпитализации.

В России, где 47% мужчин курят, курят и многие женщины, ХОБЛ сегодня не редкость. Кроме того, любой курящий человек уже считается большим хроническим бронхитом. Если нарушена функция дыхания, есть жалобы на одышку, это может быть бронхит или ХОБЛ.

Сейчас известно о трех патологических механизмах, которые формируют обструктивную болезнь легких. Первый – это хронический бронхит с гиперсекрецией слизи, когда ее избыточное количество поступает в просвет дыхательных путей. В таких случаях необходима мукоактивная терапия, а при обострении заболевания – антибактериальная.

Другой механизм – это эмфизема. Основными препаратами для ее лечения являются бронхолитики. И третий – это бронхолит, связанный с воспалением, задержкой мокроты в бронхах, часто с необратимой обструкцией. Это точка приложения прежде всего противовоспалительных препаратов.

Важно помнить, что бронхиальный секрет – это сложное образование, которое присутствует у всех здоровых людей. За сутки образуется до 100 мл этого про-



зрачного секрета, который постепенно эвакуируется при помощи дыхательного эпителия. Суть хронического бронхита – это замещение вследствие воздействия агрессивной среды (курения, газов, различных дымов) мерцательного эпителия бокаловидными клетками. При воспалении продуцируется очень вязкая слизь, ее количество увеличивается, вследствие чего ухудшается ее эвакуация. Возникает повреждение слизистой оболочки, повышается секреция слизи, происходят увеличение ее вязкости, затруднение транспорта, и, самое главное, создается благоприятная среда для адгезии и колонизации возбудителей.

И в этой ситуации роль препарата эрдостеин – это противодействие фиксации бактерий на слизистой оболочке. Основное различие эрдостеина и N-ацетилцистеина в том, что эрдостеин поступает в организм через ЖКТ, будучи в особой форме – неактивной (рис. 5). Он начинает действовать, проходя через печень, и не вызывает тех побочных эффектов, которые есть у других препаратов. Отмечено очень интересное взаимодействие эрдостеина с антибиотиками, но сейчас речь не об обострении, а о долговременном лечении, назначении антибиотиков и противовоспалительных препаратов для профилактики обострения.

Эрдостеин – пролекарство с наличием двух блокированных тиоловых групп.

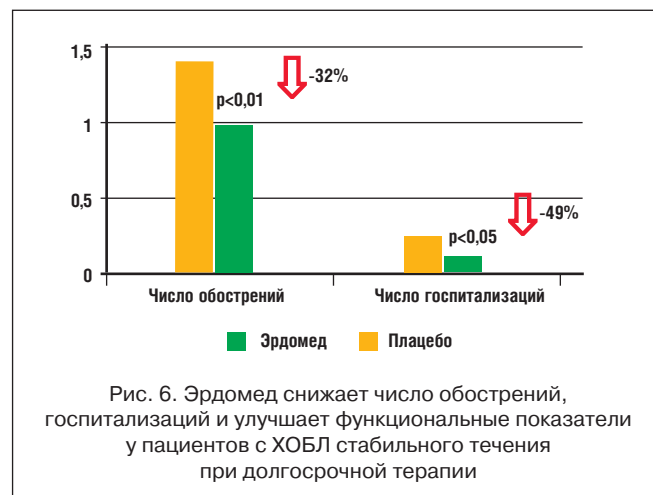
В печени метаболизируется в три активных метаболита: самый главный метаболит I (MetI, MI).

Пик его плазменной концентрации – через 2 ч, в 3–4 раза выше по сравнению с интактным эрдостеином.

Итак, эрдостеин – это препарат, который способен нарушать адгезию бактерий. Он активно улучшает симптоматику – доказано уменьшение частоты и тяжести кашля, также он снижает сезонную частоту обострения ХОБЛ.

Интересны результаты еще одного клинического исследования, в котором принимали участие 155 пациентов в возрасте от 25 до 85 лет (в основном курильщики с обструктивной болезнью легких), на протяжении 8 мес. получавшие эрдостеин и плацебо. Результатами терапии стали снижение частоты обострений и госпитализаций, улучшение функциональных показателей. Таким образом, это исследование предоставило истинные доказательства активности и эффективности препарата эрдостеин для лечения пациентов со стабильной ХОБЛ (рис. 6).

Таким образом, с учетом того, что в последних редакциях GOLD четко обозначено место мукоактивной терапии в ведении больных ХОБЛ стабильного течения, эрдостеин имеет все основания занять соответствующее место в схемах лечения этой патологии.



# Применение ацетилсалициловой кислоты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

к.м.н. Р.М. Газизов, к.м.н. Е.А. Ацель

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

Формирование, рост и разрыв атеросклеротической бляшки тесно связаны с активацией тромбоцитов, каскадом коагуляции и системой фибринолиза [1, 2]. Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает оправданным проведение долговременной антитромботической терапии при всех проявлениях атеротромбоза. В этой связи антиагрегационная терапия – патогенетически обоснованная и важная составляющая лечения многих широко распространенных заболеваний (разные формы ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероз, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет (СД)) и профилактики повторных осложнений [2, 3]. Однако несмотря на то, что в настоящее время имеются четкие рекомендации по использованию антитромботических препаратов, частота их назначения остается ниже желаемой [3].

Назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным звеном терапии пациентов с разными клиническими проявлениями атеротромбоза. Антиагреганты препятствуют агрегации тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают их способность к склеиванию и прилипанию к эндотелию сосудов. Антиагреганты облегчают деформирование эритроцитов при прохождении через капилляры, улучшают текучесть крови [4].

В настоящее время существует множество лекарственных средств (ЛС), влияющих на механизмы активации кровяных пластинок [4]. Среди антиагрегантов с доказанной клинической эффективностью несомненным лидером является **ацетилсалициловая кислота** (АСК). Это первый антиагрегантный препарат, который и сегодня остается наиболее известным и широко применяемым в клинической практике. К достоинствам АСК наряду с доказанным положительным влиянием на частоту неблагоприятных исходов заболевания и предельной простотой использования можно отнести повсеместную доступность и низкую стоимость.

**Механизм антитромботического действия АСК** связан с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) -1 тромбоцитов и угнетением синтеза простагландинов (ПГ) [2, 9, 10]. По современным представлениям, ацетилирование ЦОГ-1 вызывает блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру этого фермента. Вследствие необратимого ингибирования ЦОГ-1 под действием АСК происходит уменьшение образования из арахидоновой кислоты циклических эндоперекисей ПГГ<sub>2</sub> и ПГН<sub>2</sub>, которые служат предшественниками тромбосана А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>), одного из основных индукторов агрегации и

мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации. Блокада синтеза ТХА<sub>2</sub> под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцита (в течение 7–10 дней). Для получения антиагрегационного эффекта оптимальным является использование малых доз АСК, т. к. при этом при достаточной блокаде синтеза ТХА<sub>2</sub> в наименьшей степени угнетается синтез ПГ<sub>12</sub> – важнейшего антиагреганта и вазодилататора. Снижение синтеза ПГ<sub>12</sub> в эндотелии сосуда может наблюдаться при дозах АСК >300 мг/сут. Для профилактических целей АСК применяется в дозах 50–150 мг/сут. Кроме того, при использовании малых доз АСК в меньшей степени ингибируется образование ПГЕ<sub>2</sub> – цитопротектора слизистой оболочки ЖКТ, что может ослаблять его локальный ульцерогенный эффект [2].

Среди дополнительных механизмов действия АСК следует отметить такие гемостатические эффекты, не связанные с подавлением синтеза ТХА<sub>2</sub>, как усиление фибринолиза и снижение свертывания крови. АСК, подавляя образование тромбина, может ингибировать формирование фибрина. Также АСК, блокируя путем ацетилирования остатки лизина в молекуле фибриногена, нарушает процесс превращения последнего в фибрин, что препятствует образованию тромба. При действии АСК нити фибрина утолщаются, а точнее, «разрыхляются», что облегчает доступ к ним активаторов плазминогена, вызывающих их растворение.

АСК не влияет на клинические проявления стенокардии и прогрессирование атеросклероза. Подавление функции тромбоцитов сопровождается угнетением тромбообразования, что проявляется уменьшением частоты тромботических осложнений атеросклероза. Важная особенность действия АСК – ее способность стабилизировать «взрывоопасную» атероматозную бляшку. АСК подавляет как экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и активацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина (ИЛ) -1 $\beta$ , ИЛ-8), а также нормализует уровень С-реактивного белка [2, 11]. Это имеет большое значение, т. к. воспалительные процессы повышают риск разрыва атеросклеротических бляшек и тромбообразования.

Стабильность атеросклеротической бляшки может увеличиваться и вследствие антиоксидантного действия АСК, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления – свободных ОН-радикалов [2, 12]. АСК стимулирует продукцию ферритина, который связывает свободные радикалы железа в крови и

тем самым защищает эндотелий от свободных радикалов, возникающих под влиянием свободных ионов железа. В терапевтических концентрациях АСК повышает продукцию ферритина в 5 раз.

В эксперименте установлено ингибирующее влияние АСК на пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, что может тормозить процесс атерогенеза. АСК может регулировать (повышать) в клетках эндотелия экспрессию и активность оксида азота (NO) – синтазы, через которую реализуются его и эндотелий-протективное, и антиоксидантное действия. АСК стимулирует и/или подавляет активность разных митоген-активированных протеинкиназ [2].

У АСК, одного из самых изученных ЛС, открываются все новые свойства. Ранее было известно, что высокие дозы АСК (>500 мг/сут) снижают заболеваемость колоректальным раком [13]. В результате метаанализа 4 клинических испытаний, включавших 14 033 пациентов, принимающих АСК, показано, что прием препарата в дозах менее 75 мг/сут также приводил к снижению заболеваемости и смертности от колоректального рака, особенно с локализацией в проксимальных отделах [13, 14].

## АСК и фармакологические аспекты

АСК быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, период ее полувыведения составляет не более 15–20 мин. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов наблюдается через 1 ч после приема. При этом антитромботическое действие АСК наблюдается в интервале от 24 до 48 ч после приема, что позволяет назначать ее 1 р./сут. У кишечнорастворимых форм АСК (**Тромбо АСС**, Lannacher Heilmittel, Австрия) всасывание замедлено, и пиковая концентрация в плазме отмечается через 3–4 ч. В связи с такими особенностями фармакокинетики кишечнорастворимую форму АСК рационально использовать для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). При применении кишечнорастворимых форм АСК риск повреждений слизистой оболочки желудка и желудочно-кишечных кровотечений такой же, как при назначении плацебо. Переход с обычной формы АСК на кишечнорастворимые формы (Тромбо АСС) уменьшает количество дней нетрудоспособности на 78%, а число госпитализаций в течение года – на 64%. Как правило, желаемый уровень агрегации тромбоцитов может быть обеспечен при применении 50–100 мг АСК. При острых ситуациях следует принять нагрузочную дозу быстрорастворимой АСК или разжевать таблетку (в этом случае максимальное антиагрегационное действие наступает через 30 мин) [2, 15].

## Применение АСК для вторичной профилактики

АСК – классический препарат выбора для профилактики атеротромбоза различной локализации на протяжении уже более 20 лет. Доказательная база применения АСК для вторичной профилактики в настоящее время

– одна из наиболее больших [2]. Анти тромботическое действие АСК при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в частности стенокардии, инфаркте миокарда (ИМ), ишемическом инсульте (ИИ), атеротромбозе сонных артерий и аорты, артерий нижних конечностей, было продемонстрировано в многочисленных клинических испытаниях [14, 16–20].

Атеросклероз – системное заболевание, обычно поражающее несколько сосудистых бассейнов. Поэтому у больного, перенесшего некардиоэмболический инсульт, помимо опасности рецидива высока вероятность возникновения ИМ, усугубления ишемии нижних конечностей и смерти от сосудистого нарушения [5–8]. Соответственно, хотя повторный инсульт угрожает таким больным в наибольшей степени, перенесенный некардиоэмболический инсульт можно рассматривать и как маркер повышенного риска любых сосудистых осложнений атеросклероза. При этом клинические проявления атеросклероза иной локализации свидетельствуют также и об опасности возникновения некардиоэмболического инсульта. Поэтому неудивительно, что при использовании АСК у больных с клинически выраженным атеросклеротическим заболеванием наблюдается снижение частоты тромботических осложнений в различных сосудистых бассейнах, включая инсульт.

АСК – идеальный анти тромботический препарат для широкого круга пациентов. АСК снижает частоту ИМ и/или смерти у больных стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и аорто-коронарного шунтирования, у больных с цереброваскулярной болезнью, а также у лиц с множественными факторами риска (ФР) ССЗ [2, 21].

В 2002 г. был опубликован метаанализ Antithrombotic Trialists' (АТТ) Collaboration, обобщивший результаты 287 рандомизированных исследований с участием 135 тыс. пациентов, перенесших какую-либо сердечно-сосудистую катастрофу. Было доказано, что среди всех анти тромботических препаратов наибольшую доказательную базу имеет АСК. Ее применение в дозе 75–150 мг приводит к снижению риска развития повторных сердечно-сосудистых событий (ССС) в целом на 25%; нефатального ИМ – на 30%, нефатального инсульта – на 25%, сердечно-сосудистой смертности – на 17%. При приеме АСК абсолютное снижение риска серьезных ССО составило 33±7% на 1 тыс. леченных в течение 26 мес. после перенесенного ИМ; 39±5% на 1 тыс. больных острым ИМ, леченных в течение 1 мес.; 27±8% на 1 тыс. леченных в течение 34 мес. после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА); 10±3% на 1 тыс. больных с острым инсультом, леченных 0,8 мес., и 23±5% на 1 тыс. пациентов с высоким риском тромбоза, леченных 29 мес. [2, 4, 14, 22–24].

В 2009 г. опубликованы результаты этапа работы АТТ, посвященной изучению эффективности и безопасности АСК как при вторичной, так и при первичной профилактике [22, 25]. Были использованы данные 16 исследований по вторичной профилактике (17 тыс. больных категории высокого риска, 43 тыс. человеко-лет, 3306 серьез-



ных сосудистых событий). Прием АСК приводил к абсолютному снижению риска сосудистых осложнений (6,7% на фоне АСК и 8,2% без АСК за 1 год наблюдения;  $p < 0,0001$ ), включая все инсульты (2,08 и 2,54% в год соответственно;  $p = 0,002$ ) и коронарные события (4,3 и 5,3% в год соответственно;  $p < 0,0001$ ) примерно на 20%. При этом не отмечено достоверного увеличения частоты геморрагического инсульта. Назначение АСК (160 мг) в острой фазе ИМ увеличивало выживаемость этих больных уже через 1 мес. лечения, предупреждая развитие 38 случаев фатального или нефатального острого ССС на каждую тысячу наблюдений [2, 26]. Дальнейшее наблюдение за пациентами продемонстрировало сохранение достигнутого в первый месяц увеличения выживаемости и в последующие годы [2, 26]. Результаты длительного наблюдения за больными с ИМ, осложненным сердечной недостаточностью, показали, что прием АСК и статинов ассоциирован с заметным увеличением выживаемости этих больных [27].

В соответствии с рекомендациями ESC [20, 28] лечение больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST и ИМ с подъемом сегмента ST следует начинать с нагрузочной дозы обычной АСК (150–300 мг), таблетки следует разжевать [20, 25, 28, 29]. Суточная поддерживающая доза 75–100 мг по эффективности сопоставима с более высокими дозами, но реже вызывает желудочно-кишечные расстройства. АСК надежно ингибирует ЦОГ-1, поэтому мониторинг его эффектов при хорошей приверженности не требуется [20].

Очень важным аспектом терапии представляется возможность применения АСК при артериальной гипертензии (АГ). В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2013 г. [30] по лечению АГ больным с контролируемой АГ, ранее перенесшим ССС, также следует назначать антитромбоцитарные препараты, в частности малые дозы АСК. Следует подчеркнуть, что необходимыми условиями успешного лечения являются адекватная коррекция АД с помощью современных антигипертензивных препаратов и тщательная оценка риска желудочно-кишечных и носовых кровотечений [22].

Для пациентов, перенесших операции на коронарных артериях, также рекомендовано применение АСК [31–33]. Назначение АСК больным после коронарной ангиопластики сопровождалось 53% снижением риска ССО ( $p < 0,0001$ ) [2, 24]. Авторы этого метаанализа [24] отдельно оценили результаты лечения больных с облитерирующими заболеваниями периферических сосудов ( $n = 9214$  из 42 рандомизированных исследований). Снижение риска серьезных ССО на фоне приема АСК у них составило 23% ( $p = 0,004$ ). В соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества по антиромботической терапии 2009 г. [34], неограниченно долгий прием АСК в суточной дозе 75–100 мг показан всем пациентам, перенесшим ЧКВ и коронарное шунтирование.

У определенных групп пациентов и при некоторых клинических состояниях доказана эффективность комбинации АСК с другими антиагрегантами [2, 21, 34]: с



## ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ<sup>1</sup> для первичной и вторичной профилактики<sup>2</sup>

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбоземболии после операций

Рег. Уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

# ТРОМБО АСС<sup>®</sup>

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг  
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой №28



**таблетка покрыта  
кишечнорастворимой  
пленочной оболочкой**



**уменьшает раздражающее действие  
на слизистую оболочку желудка<sup>2</sup>**



**имеет 2 оптимальные дозировки  
50 мг и 100 мг для приема  
один раз в сутки<sup>2</sup>**



**можно купить в аптеке  
без рецепта врача**



**доступен каждому пациенту  
для длительной терапии**

### ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

1. Частота назначений специалистами ТН АСТ группы, Comcon, апрель 2013  
2. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата.

клопидогрелом для профилактики тромбоза стента у пациентов, подвергнутых ЧКВ, а также у больных нестабильной стенокардией и ИМ (ОКС); с варфарином – для профилактики тромбоэмболии и смерти от сосудистых событий у больных с механическими протезами клапанов сердца; у больных, перенесших ИМ и имеющих дополнительные ФР тромбоэмболических осложнений; с дипиридамолом – у больных с ИИ атеротромботической природы; малые дозы АСК с гепарином – у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом.

## Применение АСК для первичной профилактики

Если в эффективности АСК при вторичной профилактике атеротромбоза в настоящее время сомнений нет, то в отношении необходимости приема АСК пациентами с различной степенью риска атеротромбоза, но без клинических проявлений до сих пор идет дискуссия.

Изучение эффективности применения АСК для первичной профилактики (метаанализ 4 крупных исследований) показало, что лечение АСК безопасно и эффективно у лиц с риском развития ССО 1,5% и более в год [2, 35]. Использование АСК в кишечнорастворимой оболочке в дозировке 100 мг практически здоровыми женщинами (39 867 человек) в возрасте старше 45 лет (Women's Health Study, десятилетнее наблюдение) привело к снижению риска развития всех видов инсульта на 17%, ИИ – на 24%, нефатального инсульта – на 19% и ТИА – на 22% [2, 36]. Большую эффективность АСК продемонстрировала у женщин старше 65 лет. Однако у них достоверно увеличился (на 16%) риск больших желудочно-кишечных кровотечений, минимизировать которые помогает использование кишечнорастворимых форм АСК (Тромбо АСС). В Women's Health Study у женщин не были получены доказательства эффективности применения АСК для профилактики ИМ (фатального и нефатального) и смерти от ССЗ и любых причин.

Результаты метаанализа проведенных 6 исследований (около 95 тыс. пациентов) говорят о том, что снижение относительного риска всех сердечно-сосудистых эпизодов составило 12% (на 0,07% в год), ИМ – 24% (на 0,05% в год), общей и сердечно-сосудистой смертности – около 6%. Снижение частоты инсульта практически не наблюдалось и составило 0,02% в год [14, 37].

Итак, в абсолютном выражении профилактический эффект АСК был невелик. Однако необходимо отметить, что в представленных исследованиях наблюдали больных с низким риском неблагоприятных исходов, у которых целесообразность использования АСК для первичной профилактики может подвергаться сомнению. Кроме того, низкая частота неблагоприятных исходов не позволяет надежно оценить влияние вмешательства на отдельные события, входящие в состав комбинированной конечной точки, и с уверенностью судить о различном воздействии АСК на отдельные ССО у мужчин и женщин. В целом, следует учитывать, что данные о возможных различиях эффектов АСК в первичной профилактике ССО в зависимости от пола касаются больных с

низким риском, без клинически выраженного атеросклероза.

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2013 г. [30] по лечению АГ антитромбоцитарные препараты, в частности малые дозы АСК, следует назначать больным с контролируемой АГ с нарушением функции почек или высоким сердечно-сосудистым риском. Беременным женщинам с высоким риском преэклампсии (АГ во время предыдущей беременности, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания типа системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома, СД 1-го или 2-го типа, хроническая АГ) или с более чем одним фактором умеренного риска преэклампсии (первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup> на первом визите, семейный анамнез преэклампсии и многочисленные беременности) рекомендуется прием АСК по 75 мг/сут начиная с 12 нед. беременности и до родов, при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений [30, 38].

Рекомендации международных обществ по первичной профилактике атеротромбоза несколько отличаются. В частности, American Heart Association [14, 39] рекомендуют применение АСК для первичной профилактики ССЗ и инсультов при риске заболевания, превышающем потенциальный вред терапии (например, лицам старше 40 лет при 10-летнем риске развития ИБС), 10%; U.S. Preventive Services Task Force – мужчинам в возрасте 45–79 лет и женщинам в возрасте 55–79 лет при 10-летнем риске развития ИБС 3–12% [14, 40]; American Diabetes Association – больным СД старше 40 лет при наличии одного ФР [14]. По мнению М.Г. Бубновой [2], для первичной профилактики применение АСК может быть оправданно у многих больных с ежегодным риском ССО около 1–3% в год. Такой риск чаще определяется у лиц с несколькими ФР [2].

## Рекомендации по клиническому применению АСК

Препарат ясно продемонстрировал свою клиническую эффективность при атеротромбозе. Он подавляет функцию тромбоцитов в различных дозах – от 30 до 15 000 мг. Накопленные к настоящему времени сведения говорят о том, что применение высоких доз АСК (500–1500 мг) не имеет преимуществ в терапевтической эффективности перед средними (160–325 мг) и низкими (50–150 мг) дозами. Большие дозы АСК чаще вызывают развитие осложнений со стороны ЖКТ. Так, риск желудочно-кишечных поражений при увеличении дозы АСК с 75 до 325 мг/сут увеличивается в 2–4 раза [14, 41, 42], а у пожилых – в 5 раз [14, 43]. Гастропатии (боль и дискомфорт в области желудка, усугубление симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пептические язвы) развиваются почти у 30% пациентов, язвы желудка (бессимптомные или симптомные, в т. ч. осложненные кровотечением или перфорацией) – у 3% больных. Риск развития тяжелого внутричерепного кровоизлияния при длительной терапии АСК

составляет менее 0,5%. В дополнение к геморрагическим осложнениям возможны развитие реакции гиперчувствительности, компенсаторный респираторный алкалоз, нарушение функций печени и почек, обострение подагры и многие другие побочные эффекты. Однако это встречается лишь в незначительном проценте случаев [14, 44].

Поиск минимальной эффективной дозы АСК – не только способ свести к минимуму нежелательные явления данного ЛС, но и условие достижения оптимального профилактического антиагрегационного эффекта. Результаты метаанализа АТТ, оценивающие эффективность разных доз (в диапазоне 30–1500 мг/сут) АСК при вторичной профилактике ССО, показали, что оптимальная доза препарата для длительной профилактики ССО находится в пределах 75–150 мг/сут [2, 23, 24]. При применении АСК в дозе менее 75 мг/сут ее терапевтическая эффективность снижается. Таким образом, в соответствии с рекомендациями международных организаций, наиболее сбалансированной по соотношению эффективности и безопасности для длительного ежедневного приема является доза АСК 75–150 мг/сут [14, 24]. Имеющиеся данные подтверждают профилактическую эффективность АСК в дозе 75–100 мг/сут для длительной терапии у пациентов из группы высокого риска (ежегодный риск ССО  $\geq 3\%$ ). В тех случаях, когда необходимо немедленно добиться антитромботического эффекта (например, при развитии ОКС или острого ИИ), АСК назначается в ударной дозе 160–325 мг с целью быстрого и полного подавления ТХА2-зависимой агрегации тромбоцитов.

### Кишечнорастворимые формы АСК

Побочные явления, наблюдающиеся при применении АСК, заставили искать пути избавления от них. Были созданы формы АСК, имеющие защитную кишечнорастворимую оболочку. Биодоступность кишечнорастворимых форм АСК ниже, чем у растворимой АСК. Это вызвано тем, что обычная АСК всасывается в основном в желудке, при низком значении pH, что предотвращает деацетилирование кислоты. Препарат сохраняется в неионизированном виде и поэтому лучше абсорбируется. При освобождении АСК в верхних отделах тонкого кишечника (кишечнорастворимые формы), где кислотно-щелочное равновесие нейтральное, его инактивация происходит быстрее [14].

Широко применяемым в России препаратом с такими свойствами является **Тромбо АСС** [5, 45]. Кишечнорастворимая форма АСК Тромбо АСС (производитель Lannacher Heilmittel, Австрия) представляет собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой, растворимой в кишечнике. Тромбо АСС выпускается в дозах, соответствующих международным стандартам 50 и 100 мг, и может назначаться (с осторожностью) пациентам с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки.

Рекомендациями совместного заседания американских кардиологического и гастроэнтерологического обществ для снижения риска развития осложнений, возникающих со стороны ЖКТ при приеме АСК для дли-

тельной терапии с целью профилактики ССО, не рекомендуется назначать дозы АСК свыше 80 мг/сут. Предпочтительными ЛС для лечения и профилактики АСК-ассоциированных желудочно-кишечных осложнений являются ингибиторы протонной помпы [7, 14, 46].

В последнее время все более широко обсуждается проблема резистентности терапии к АСК – неспособности препарата у ряда пациентов в должной мере подавлять агрегационную функцию тромбоцитов и снижать синтез ТХА2 [45, 47–50]. Частота развития этого состояния варьирует от 10 до 45%. Основные факторы развития резистентности к АСК: несоблюдение пациентами режима антиагрегантной терапии, клиничко-демографические характеристики (возраст, ОКС, СД, почечная недостаточность и др.), генетический полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, метаболических ферментов, таких как цитохром Р450 [14]. Так, показано, что из 29% пациентов после ИМ, имеющих резистентность к АСК, 57% принимали АСК нерегулярно [2]. В исследовании А.И. Мартынова и соавт. [51] не было выявлено ни одного человека с истинной генетически обусловленной резистентностью к препарату. Псевдорезистентность, по мнению ряда авторов, может быть обусловлена замедленным всасыванием ЛС с кишечнорастворимой оболочкой, а также взаимодействием тромбоцитов с другими ингибиторами активной зоны фермента ЦОГ-1 (ибупрофен, напроксен) [51, 52].

Важной задачей сегодня является более широкое назначение АСК пациентам, которым он абсолютно показан, – с ССЗ высокого риска, поскольку именно эти пациенты часто не получают АСК [2]. У части пациентов, прежде всего из группы высокого риска, назначаемые дозы не всегда адекватны, что вряд ли может привести к какому-либо улучшению состояния больного и увеличению эффективности профилактики. При правильном применении (в рекомендуемых дозах) с использованием безопасных кишечнорастворимых форм (Тромбо АСС) АСК является эффективным и доступным антитромбоцитарным препаратом, универсальным ЛС для профилактики и лечения ССЗ.

### Литература

1. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия // *Атеротромбоз*. 2008. № 1. С. 22–26.
2. Бубнова М.Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2010. № 4 (84). С. 115–121.
3. Недогада С.В. Значение ацетилсалициловой кислоты для терапевтической практики // *Consilium medicum*. 2009. Т. 11. № 10. С. 127–130.
4. Косарев В.В. Клиническая фармакология современных антиагрегантов / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // *Кардиосомастика*. 2011. Т. 2. № 4. С. 35–40.
5. Явелов И.С. Ацетилсалициловая кислота и профилактика инсульта у больных группы высокого риска // *Неврология, нейропсихиатрия, психосомастика*. 2009. № 3-4. С. 1–4.
6. Steg G. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / G. Steg, D.L. Bhatt, P.W.F. Wilson [et al.] // *JAMA*. 2007. Vol. 297. P. 1197–1206.
7. Bhatt D.L. International prevalence recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt, G. Steg, E.M. Ohman [et al.] // *JAMA*. 2006. Vol. 295. P. 180–189.
8. Alberts M.J. Three-year follow up and event rates in the international reduction of atherothrombosis for coronary health registry / M. J. Alberts, D.L. Bhatt, J.-L. Mas [et al.] // *Eur. Heart J*. 2009. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.

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



# Силденафил в лечении больных с эректильной дисфункцией: подведение итогов и новые возможности использования препарата

д.м.н. К.Л. Локшин

Клинический госпиталь «Лапино», МО  
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Эректильная дисфункция (ЭД) наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями – одна из наиболее распространенных «болезней цивилизации». По данным ставшего уже классическим Массачусетского исследования, 52% мужчин в возрасте от 40 до 69 лет страдают ЭД, причем у 5–15% из них ЭД крайне тяжелая, а у 25% – умеренная [1, 2]. Это исследование также убедительно продемонстрировало, что с возрастом не только растет частота встречаемости ЭД (с 39% в 40 лет до 67% к 70 годам), но и усугубляется степень ее выраженности.

Очевидно также, что эректильная функция представляет собой ключевой параметр, определяющий качество жизни мужчины. Именно поэтому в течение последних десятилетий вопросу диагностики и лечения ЭД уделяется такое пристальное внимание. Интересно, что за последние 20 лет эксперты кардинально пересмотрели взгляды на этиологию ЭД: было установлено, что у 80% пациентов нарушения эрекции обусловлены органическими причинами (расстройствами кровообращения и иннервации кавернозных тел полового члена), а не психическими факторами, как считалось ранее [3, 4]. В дополнение к осознанию органической природы подавляющего большинства случаев ЭД практически одновременно произошел революционный прорыв в медикаментозной терапии этих больных: с 1998 г. в клинической практике стал применяться первый оригинальный ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) **силденафил**. Появился новый класс таблетированных препаратов, который очень быстро завоевал позиции в качестве средств первой линии лечения больных с ЭД [5]. Во многом появление именно этого высокоэффек-

тивного медикаментозного средства способствовало переходу в профессиональном сообществе от термина «импотенция», имевшего оттенок безысходности, к термину «эректильная дисфункция», подразумевающему коррегируемость проблемы.

Среди препаратов-ингибиторов ФДЭ-5 силденафил по праву считается наиболее изученным и проверенным временем. Так, по состоянию на начало апреля 2014 г. в базе данных клинических исследований [[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)] было зарегистрировано 428 исследований силденафила, 124 исследования тадалафила, 78 исследований варденафила, 29 исследований уденафила и 20 исследований аванафила. Немаловажно, что в рамках крупных мультицентровых исследований высокая эффективность и безопасность силденафила были установлены не только в общей популяции больных с ЭД, но и у больных с ЭД с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, гиперлипидемией, после простатэктомии, с депрессией, рассеянным склерозом, травмой спинного мозга и находящихся на гемодиализе [6, 7]. Такую высокую степень исследованности не имеет сегодня ни один другой препарат из группы ингибиторов ФДЭ-5. Фактически можно утверждать, что спектр больных, наблюдавшихся и прошедших лечение в рамках клинических исследований, в полной мере отражает многообразие пациентов в рутинной клинической практике.

Как известно, продолжительность действия у ингибиторов ФДЭ-5 разная: у силденафила – 4 ч, у варденафила – 8–12 ч, у уденафила – 24 ч и у тадалафила – 48 ч. Какая же из них может считаться оптимальной? На этот вопрос ответили результаты анкетирования, проведен-

**Таблица 1. Побочные эффекты при приеме ингибиторов ФДЭ**  
(наиболее часто встречающиеся/значимые отмечены жирным шрифтом) [9–11]

| Побочные эффекты   | Силденафил (%) | Тадалафил (%) | Варденафил (%) | Уденафил (%) |
|--------------------|----------------|---------------|----------------|--------------|
| Боль в спине       | 0              | <b>6,5</b>    | 0              | Нет данных   |
| Миалгия            | 0              | <b>5,7</b>    | 0              | 0            |
| Дискомфорт в груди | 0              | 0             | 0              | <b>5,4</b>   |
| Покраснение глаз   | 0              | 0             | 0              | <b>7,1</b>   |
| Заложенность носа  | 1,1            | 4,3           | <b>10</b>      | <b>7,1</b>   |
| Головокружение     | 1,2            | 2,3           | 2              | Нет данных   |
| Нарушение зрения   | 1,9            | 0             | <2             | 0            |
| Диспепсия          | 4,6            | 12,3          | 4              | Нет данных   |
| Приливы            | 10,4           | 4,1           | 12             | 23,2         |
| Головная боль      | 12,8           | 14,5          | 16             | 8,9          |

ного в 2010 г. среди больных, страдающих ЭД. Оказалось, что 97% мужчин переходят к сексуальному контакту не более чем через 4 ч после приема препарата. Таким образом, с точки зрения потребностей большинства пациентов оптимальной продолжительностью действия обладает силденафил. Не стоит также забывать, что в случае возникновения нежелательных явлений (НЯ) их длительность определяется продолжительностью действия препарата. Так, по данным Taylor et al., НЯ после приема силденафила сохранялись в среднем 3,9 ч, после приема варденафила – в среднем 7,7 ч, а после использования тадалафила – в среднем 14,9 ч [8].

Потенциальную продолжительность возможных побочных эффектов / НЯ целесообразно учитывать при первичном назначении ингибиторов ФДЭ-5. В этом контексте, с учетом приведенных выше данных, у большинства пациентов предпочтительным представляется начинать прием с силденафила как с самого кратковременно действующего препарата.

С точки зрения безопасности использования и профиля побочных эффектов весьма важным свойством ингибиторов ФДЭ-5 является их селективность по отношению к прочим подтипам ФДЭ. Так, имеющаяся у силденафила крайне низкая селективность к ФДЭ-11 обуславливает его максимальную по сравнению с другими представителями этой группы безопасность в отношении сердца, гипопиза и гонад. С другой стороны, низкая селективность тадалафила и уденафила к ФДЭ-6 обуславливает минимальные нежелательные эффекты этих препаратов на сетчатку глаза.

Профиль НЯ / побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5 во многом отражает особенности их селективности к различным типам ФДЭ и также может иметь значение в индивидуальном подборе препарата пациенту (табл. 1) [9–11].

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о существовании группо-специфичных НЯ, таких как приливы и головная боль, и препарат-специфичных НЯ, например боль в спине и миалгия у тадалафила. Учитывая, что ключевой целью лечения больных с ЭД является повышение качества их жизни, даже незначительные по степени выраженности и с точки зрения риска для здоровья побочные эффекты могут стать серьезной преградой для продолжения лечения. В метаанализе Moore et al. 2002 г. [12] было продемонстрировано, что при приеме в дозировке 100 мг даже такого хорошо сбалансированного по своим потребительским свойствам препарата, как силденафил, у 50% пациентов имеют место те или иные побочные эффекты (головная боль, покраснение лица, изменение цветовосприятия). В этом же исследовании было показано, что индивидуальный подбор минимально эффективной дозы силденафила позволяет снизить количество побочных эффектов на 41% при сохранении эффективности (рис. 1).

В 2013 г. помимо оригинального препарата силденафила российским пациентам стал доступен препарат **Торнетис**, производимый компанией «Сандоз» (группа компаний «Новartis»). В отличие от других препаратов с тем же МНН, Торнетис представляет собой делимую



**РАЗДЕЛЯЙ  
И ВЛАСТВУЙ!**

Реклама

## Индивидуальная формула любви

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТОРНЕТИС®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Торнетис®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: силденафил. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение нарушенной эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, примерно за 1 час до планируемой сексуальной активности. Разовая доза для взрослых – 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная разовая доза – 100 мг 1 раз в сутки. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Одновременный прием донаторов оксида азота (например, амилнитрит), органических нитратов или нитритов в любых формах; применение у пациентов, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия (артериальное давление менее 90/50 мм рт. ст.); недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда; наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит (меньшая часть таких пациентов имеет генетическое нарушение фосфодиэстеразы сетчатки); тяжелая печеночная недостаточность; одновременный прием ритонавира; одновременный прием других лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции; возраст до 18 лет. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Головная боль, головокружение, «приливы», нарушение зрения, нарушение цветовосприятия, заложенность носа, диспепсия.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

**SANDOZ**  
a Novartis company

1. Инструкция по применению

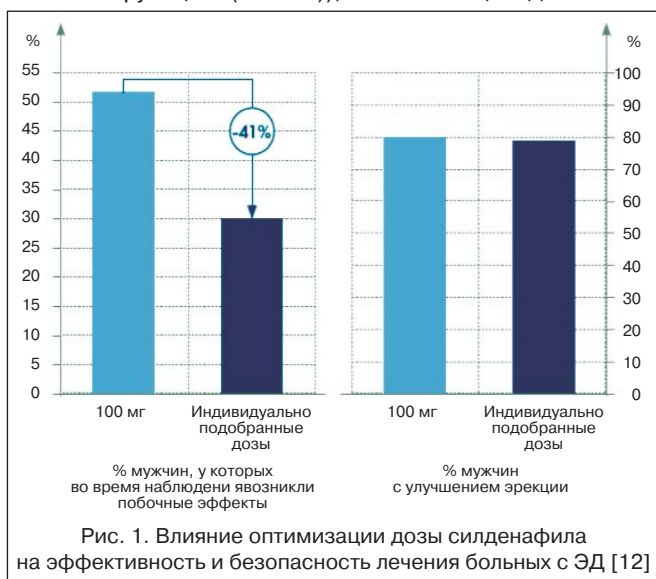
RU1403188820  
ЛП-001856

123317 Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1,  
комплекс «Город столиц», 8–9 этаж, ЗАО «Сандоз»  
Тел.: +7 [495] 660-75-09 • www.sandoz.ru

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

таблетку: при необходимости 100 мг препарата легко разделяются на 4 равные части. Таким образом, появилась возможность выбора для пациента любой из 4-х дозировок силденафила: 25, 50, 75 или 100 мг. Это позволяет в полной мере реализовать доктрину применения наименьшей эффективной дозы и, таким образом, существенно улучшить профиль переносимости препарата. Не секрет, что благодаря появлению на рынке препаратов-дженериков растет доступность современных лекарственных средств для более широкого круга пациентов. Эквивалентность препарата-дженерика оригинальному и, соответственно, аналогичность его клинических эффектов определяется множеством прямых и косвенных факторов: от репутации производителя, соблюдения им стандартов GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащей производственной практики) до биоэквивалентности дженерика по данным исследований. К слову, биоэквивалентность Торнетиса оригинальному силденафилу была доказана в сравнительном однократном рандомизированном дважды перекрестном исследовании, проведенном G. Morelli et al. в 2007 г. [13]. Авторы исследования доказали, что с точки зрения скорости и объема абсорбции активного вещества (силденафила) при введении натоцак значимых отличий между Торнетисом и оригинальным силденафилом нет.

В рамках нашего обзора представляется важным коснуться вопроса эффективности терапии силденафилом в сравнении с другими ингибиторами ФДЭ-5, поскольку выраженность основного клинического эффекта является ключевым показателем для любого лекарственного средства. Заслуживает внимания тот факт, что почти одновременно с появлением силденафила в рутинную клиническую практику вошел ряд важных инструментов (например, международный индекс эректильной функции (МИЭФ)), позволяющих достаточно



точно оценивать эффективность лечения больных с ЭД. В 2007 г. международный экспертный совет по ЭД рекомендовал к широкому применению шкалу твердости эрекции (ШТЭ) как один из ключевых инструментов оценки эффективности терапии ЭД наряду с уже используемым опросником МИЭФ (табл. 2) [14].

При оценке эффективности ингибиторов ФДЭ-5 по данным опросника МИЭФ установлено, что способность пациентов к пенетрации при использовании силденафила 100 мг увеличивалась по сравнению с плацебо в 20 раз, при приеме варденафила 20 мг – в 7,5 раза, при применении тадалафила – в 1,4 раза [15]. По данным другого исследования, у 81% пациентов, получавших силденафил, имела место хотя бы одна удачная попытка полового акта, доля удачных попыток у этих пациентов составляла 80% [16]. Проведенный Mulhall et al. анализ клинических исследований у больных, страдающих ЭД, продемонстрировал, что эффективно увеличивая твердость полового члена, силденафил существенно повышает уверенность и самооценку мужчин, что, собственно, является ключевыми ориентирами в терапии данной категории пациентов [14]. Таким образом, высокая эффективность и безопасность терапии больных ЭД силденафилом сегодня не вызывают сомнений.

## Заключение

Согласно американским и европейским рекомендациям, ингибиторы ФДЭ-5 являются препаратами первой линии в лечении больных, страдающих ЭД. Силденафил сегодня изучен наиболее широко: более чем за 15 лет клинического применения он показал высокую эффективность (до 80%) и безопасность у различных категорий больных с ЭД. Появление препарата Торнетис®, расширяющего возможности индивидуального титрования дозы, позволяет в полной мере реализовать доктрину применения наименьшей эффективной дозы и, таким образом, существенно улучшать профиль переносимости. По эффективности и безопасности другие ингибиторы ФДЭ-5 сопоставимы с силденафилом, а внутригрупповые отличия между ними могут служить критериями для индивидуального подбора пациенту того или иного препарата.

RU1404199913

### Литература

1. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J Urol. 1994. Vol. 151. P. 54–61.
2. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A., Derby C.A., Kleinman K.P., McKinlay J.B. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study // J Urol. 2000. Vol. 163. P. 460–463.
3. NIH Consensus Development Panel on Impotence // JAMA. 1993. Vol. 270 (1). P. 83–90.

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

Таблица 2. Шкала твердости эрекции

| 1-я степень  | 2-я степень   | 3-я степень  | 4-я степень                        |
|--|---|--|------------------------------------|
| Пенис увеличен в размерах, но недостаточно твердый | Пенис твердый, но недостаточно твердый для пенетрации | Пенис достаточно твердый для пенетрации, но все еще не полностью твердый | Пенис полностью твердый и ригидный |



# Остеоартроз: комплексный подход к лечению

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

К.м.н. А.А. Пилипович

На сегодняшний день патология опорно-двигательного аппарата обуславливает подавляющее большинство жалоб, предъявляемых пациентами врачам общей практики. Эти заболевания могут значительно снизить качество жизни человека и довольно быстро приводить к его полной инвалидизации, представляя собой не только медицинскую, но и большую социально-экономическую проблему. В рамках данной группы остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, которое преимущественно поражает людей старше 45 лет (до 80% лиц старше 65 лет) [1]. По данным ВОЗ, от ОА страдает около 4% населения земного шара. В России за последнее время ежегодная первичная заболеваемость ОА увеличилась более чем на 20%, а количество зарегистрированных больных превышает 2 657 000 [2].

ОА – это дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, причиной которого является поражение хрящевой ткани суставных поверхностей, кроме того, страдает субхондральная кость, появляются патологические изменения в окружающих мягких тканях. Хотя этот процесс может развиваться в любых костно-суставных структурах, чаще всего страдают коленные и тазобедренные суставы, а также суставы больших пальцев ног, чуть реже – голеностопные суставы и дистальные межфаланговые суставы пальцев рук.

**Основные клинические проявления ОА** – постепенно нарастающая боль и деформация суставов, приводящие к ограничению подвижности и функциональной недостаточности [3]. Боль обычно появляется при движении и утихает в покое, но по мере развития патологического процесса она усиливается, начинает мучить постоянно, появляется в ночные часы. Болевые ощущения обычно сопровождаются грубым хрустом в пораженном суставе, возникающем при трении разрушающихся суставных поверхностей, и утренней скованностью. По мере прогрессирования заболевания амплитуда движения в суставе снижается. Это связано с уменьшением суставной щели, развитием остеофитов и спазмом мышц, окружающих поврежденный сустав. Из-за деформации костей, сочленяющих сустав, разрастания остеофитов и скопления внутрисуставной жидкости (синовит) форма сустава изменяется. Искривленные места могут принимать странные очертания «лебединой шеи», «пуговичной петли» и др. Итогом прогрессирования ОА является разрушение сустава с формированием анкилоза – полной неподвижности. Характерные симптомы ОА представлены на рисунке 1.

**Структурные изменения при ОА принято подразделять на 4 рентгенологические стадии (классификация ОА по Kellgren–Lawrence ) [4]:**

**I стадия** (сомнительный) – сомнительное сужение суставной щели, возможны остеофиты;

**II стадия** (мягкий) – определенные остеофиты и сомнительное сужение суставной щели;

**III стадия** (умеренный) – умеренные остеофиты, определенное сужение суставного пространства, возможная деформация костей;

**IV стадия** (тяжелый) – большие остеофиты, сужение суставного пространства, тяжелый остеосклероз, определенная деформация костей.

**Причины возникновения ОА.** На сегодняшний день ОА считается мультифакториальным и полиэтиологическим заболеванием. К основным факторам риска его возникновения относят пожилой возраст, женский пол и суставные перегрузки (чрезмерную физическую активность, ожирение). Принято выделять первичный (идиопатический) ОА с неясной этиологией и вторичный ОА, возникающий в уже пораженном суставе на фоне различных эндокринных, метаболических, воспалительных заболеваний, например, ревматоидного артрита или системной красной волчанки. Однако это разделение зачастую бывает весьма условно.

Патофизиология ОА изучена далеко не полностью. По всей видимости, в его развитии, как и в развитии большинства хронических заболеваний, принимает участие целая плеяда факторов, взаимодействующих между собой на биохимическом и механическом уровне, что и приводит к возникновению и прогрессированию заболевания [5].

Хрящ – основной компонент сустава, подвергающийся дегенерации при ОА; вместе с ним страдают и другие субхондральные, капсульные, синовиальные и околоуставные структуры [6, 7]. Суставной хрящ состоит из матрикса и погруженных в него хондроцитов. Матрикс в свою очередь содержит 2 главные макромолекулы: гликозамины (протеогликаны) и коллаген. При потере гликозаминов сопротивление матрикса хряща к воздействию физиче-

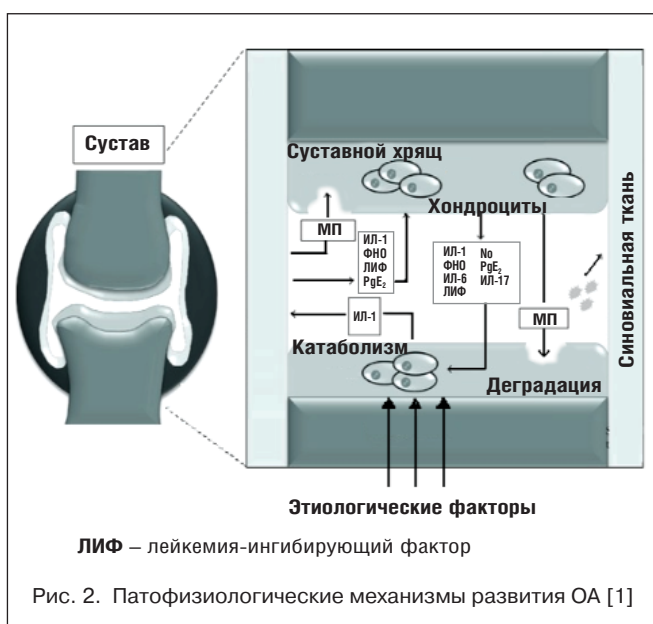


Рис. 1. Основные симптомы ОА

ской нагрузки уменьшается, и поверхность хряща становится чувствительной к повреждению.

Основные патологические процессы, приводящие к разрушению хряща, происходят в хондроцитах: чрезмерное местное высвобождение протеолитических ферментов и прогрессивное замедление репарации хряща приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса [1]. Кроме того, на хондральном уровне синтезируется широкий спектр биоактивных молекул: провоспалительные цитокины интерлейкина (ИЛ) -1, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), свободные радикалы (оксид азота (NO)), фактор роста (трансформирующий ростовой фактор- $\beta$ ), липидные медиаторы (простагландин (Pг) E2, лейкотриен B4) [8]. Этот воспалительный компонент усиливает дегенеративные механизмы. Воспаление развивается в первую очередь в синовиальной оболочке. Синовиальная мембрана выполняет фильтрацию строительного материала хряща – гиалуроновой кислоты, т. е. предохраняет вымывание последней из полости сустава. Нарушение биохимического состава синовиальной жидкости приводит к прогрессированию дегенерации хряща. На рисунке 2 представлены основные патофизиологические взаимодействия при ОА [1]. Мишенью многочисленных патофизиологических факторов развития ОА является не только суставной хрящ, но и другие структуры суставной поверхности, где отмечается дисбаланс в пользу катаболизма, с деградацией внеклеточного матрикса хряща. Этот процесс инициируется многочисленными провоспалительными и протеолитическими молекулами, которые генерируют локальный порочный круг.

Исходя из вышеописанных механизмов, ведущими направлениями лечения остеохондроза считаются: модуляция воспаления, регуляция метаболизма хондроцитов и стимуляция синтеза хряща [9]. К сожалению, даже при условии упорного лечения значительное число пациентов продолжает страдать от хронического болевого синдрома. Причина кроется в механизмах развития хронической боли.



**Патогенез хронического болевого синдрома** при ОА наряду с ноцицептивными включает и дисфункциональные механизмы [2], которые не всегда учитываются при терапии. Долгое время считалось, что боль при ОА обусловлена исключительно воспалительно-дегенеративными изменениями в суставе, т. е. носит ноцицептивный характер. Источниками этой боли являются синовиальная оболочка, кость и мягкие ткани, окружающие сустав. Дегенеративные изменения хрящевой и костной ткани, а также локальное воспаление провоцируют выработку целого ряда медиаторов, вызывающих дальнейшее повреждение тканей и активацию ноцицепторов. Ноцицептивный тип боли терапевтически чувствителен к морфину, другим наркотическим и ненаркотическим анальгетикам. Соответственно, терапия таких болей чаще всего проводится нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), эффективно действующими на воспалительные механизмы.

Однако для ряда пациентов такая терапия оказывается недостаточной. Кроме того, как известно, существует расхождение между степенью выраженности патологического процесса, в частности рентгенологической стадией, и интенсивностью боли, которые не взаимосвязаны напрямую. Это свидетельствует об участии в формировании болевого синдрома при ОА, как и любого хронического болевого синдрома, центральных дисфункциональных механизмов (изменения нисходящих антиноцицептивных систем и центральной сенситизации). На медиаторном уровне в развитии хронической боли ведущую роль играет дисбаланс серотонина и норадреналина. Поэтому для терапии дисфункционального типа болей необходимо применять препараты центрального действия, способные устранить серотонинергический и адренергический дисбаланс, т. е. прежде всего трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Эффективны также антиконвульсанты (габепентин, прегабалин), поскольку они способны уменьшить центральную сенситизацию.

**Терапия ОА**, таким образом, ведется сразу по нескольким направлениям: уменьшение болей, снятие воспаления и попытки замедления дальнейшей дегенерации хрящевой ткани [10]. Препараты, применяемые для этих целей, принято называть симптом-модифицирующими (SMOADS) [11]. **Существуют 2 основные группы SMOADS:**

1. Быстродействующие препараты, включая анальгетики, НПВП, внутрисуставные глюкокортикоиды и опиоиды.

2. Медленно действующие препараты, или SYMADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis).

Препаратами выбора среди препаратов первой группы считаются парацетамол и НПВП [12]. НПВП широко применяются в клинической практике, т. к. оказывают сразу и анальгетический, и противовоспалительный эффект: снимают боль, отек и гиперемию. Недостатком этих препаратов является ряд побочных эффектов со стороны ЖКТ, органов кровотока, почек. При терапии ОА вопрос безопасности назначаемых средств является особенно актуальным, поскольку пациенту

предстоит их длительное применение [13]. При выборе анальгетика следует руководствоваться не только эффективностью, но и безопасностью препарата. Например, у пациентов с язвенной болезнью, диабетической или другой нефропатией не следует злоупотреблять назначением НПВП.

В последнее время в практику все больше входят селективные НПВП, ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) -2. Как известно, основные терапевтические эффекты НПВП основаны на снижении синтеза P<sub>g</sub> из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента ЦОГ. ЦОГ существует в 2-х формах. ЦОГ-1 постоянно присутствует во всех тканях, ЦОГ-2 синтезируется на фоне воспаления. Большинство НПВП и ненаркотических анальгетиков ингибируют оба вида ЦОГ. Блок ЦОГ-1 вызывает большинство вышеперечисленных побочных эффектов. Например, нимесулид селективно блокирует ЦОГ-2, таким образом сохраняя достаточный уровень синтеза P<sub>g</sub>. **Препарат обладает рядом свойств, нашедших свое применение в терапии ОА и других заболеваний скелетно-мышечного аппарата, – это:**

- ингибция высвобождения ФНО- $\alpha$ , которая обуславливает уменьшение образования воспалительных цитокинов;
- подавление синтеза ИЛ-6, урокиназы и металлопротеаз (МП) (эластазы, коллагеназы), предотвращающее разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани;
- антиоксидантное действие (уменьшение активности миелопероксидазы и торможение образования токсических продуктов распада кислорода);
- активация глюкокортикоидных рецепторов, усиливающая противовоспалительное действие препарата.

Внутрисуставные глюкокортикоиды и опиоиды применяются только в тех ситуациях, когда препараты первой линии неэффективны. Использование препаратов этой группы зависит от их профиля безопасности, со-

гласия пациента, экономического критерия и других факторов, характерных для конкретного больного.

Центральная боль, как уже говорилось, плохо поддается воздействию ненаркотических анальгетиков и НПВП, поэтому у пациентов с хроническим болевым синдромом в составе комплексной терапии обязательно применяются антидепрессанты (дулоксетин) и антиконвульсанты (габапентин, прегабалин).

Важным в терапии болевого синдрома является не только его эффективное купирование, но и предотвращение дальнейшего развития патологического процесса, принятие мер, направленных на восстановление структурного и функционального повреждения. Для этих целей применяют препараты группы SYSADOA.

Данная группа представляет собой хондромодулирующие и/или хондропротективные вещества, действие которых развивается гораздо медленнее, чем действие препаратов первой группы. Сюда входят предшественники хрящевого матрикса (глюкозамин, хондроитин и гиалуроновая кислота) и модуляторы цитокинов (диацереин и ингибиторы МП). Эти препараты, в частности глюкозамин, до сих пор вызывают разногласия относительно эффективности их использования [14, 15]. Тем не менее накоплена уже достаточная доказательная база, свидетельствующая об эффективности данных препаратов и необходимости их применения для долгосрочного лечения и профилактики развития ОА. Постоянное применение препаратов группы SYSADOA безопасно, поскольку не связано с развитием побочных эффектов. Рекомендуется их комбинирование с НПВП, это позволяет снизить дозу последних и тем самым предотвратить ряд нежелательных побочных эффектов.

Наряду с фармакологическими препаратами обязательно должны применяться нефармакологические методы лечения и профилактики дальнейшего развития ОА. К этим методам относится контроль за факторами риска и развитием сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, диабет (риск повышается и в период менопаузы). Обучение пациентов правильному поведению и соблюдению постуральной гигиены, адекватная физическая активность, защита суставов, физиотерапия, а также контроль веса являются важнейшими инструментами борьбы с травматизацией суставов и болевым синдромом [16, 17].

В таблице 1 обобщены методы лечения пациентов с ОА.

В настоящее время к патофизиологическим механизмам развития ОА относят не только механическое поражение сустава и дегенеративный процесс, но и сопутствующее хроническое воспаление, которое способствует разрушению гиалинового хряща [18]. В патологический процесс вовлекаются не только хрящевые структуры, но и все компоненты сустава [19], а также структуры ЦНС, связанные с формированием болевого синдрома.

Понимание патогенетических механизмов развития заболевания вносит коррективы в классические схемы терапии, но применение НПВП и хондропротекторов остается в центре внимания практикующих врачей.

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

| Таблица 1. Терапия ОА   |  |
|---|--|
| <b>1. Управление факторами риска и нефармакологическое воздействие:</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• образование,</li> <li>• вспомогательные средства для ходьбы,</li> <li>• протекция сустава</li> <li>• постуральная гигиена,</li> <li>• физическая активность,</li> <li>• контроль веса</li> </ul> |  |
| <b>2. Симптом-модифицирующие препараты:</b>   |  |
| <b>А. Быстрого действия:</b>  | <b>Б. Медленного действия (SYSADOA):</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• парацетамол,</li> <li>• НПВП,</li> <li>• опиоиды,</li> <li>• внутрисуставные кортикостероиды</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• глюкозамин,</li> <li>• хондроитин сульфат,</li> <li>• гиалуроновая кислота,</li> <li>• диацереин</li> </ul> |
| <b>3. Препараты, действующие на центральные механизмы боли:</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• антидепрессанты,</li> <li>• антиконвульсанты</li> </ul>  |  |
| <b>4. Инвазивные методы:</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• лаваж сустава,</li> <li>• хирургическое лечение</li> </ul>   |  |





**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР  
УЖЕ СЕГОДНЯ  
НА ВАШ**



<http://www.rmj.ru/reg/>

# Диагностика и лечение железодефицитных анемий

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Профессор **А.В. Струтынский**

**Ж**елезодефицитная анемия (ЖДА) составляет 70–90% всех случаев анемий [1]. Наиболее предрасположены к развитию ЖДА женщины репродуктивного возраста, беременные, дети раннего возраста (особенно до 1 года), а также пациенты старше 65 лет, нередко страдающие хроническими заболеваниями ЖКТ, почек, алиментарной недостаточностью. ЖДА наблюдается не менее чем у 10–15% взрослого населения России, достигая в отдельных регионах 25–30% среди женщин детородного возраста [2].

Важно помнить, что латентный (скрытый) дефицит железа, при котором ЖДА до определенного времени отсутствует, но транспортные и органые запасы железа уже истощены, наблюдается еще чаще – не менее чем у трети населения, обуславливая многочисленные проявления так называемого сидеропенического синдрома.

В целом, по данным ВОЗ, во всем мире насчитывается сегодня 1,6 млрд больных ЖДА и 3,6 млрд пациентов со скрытым дефицитом железа [3], что подчеркивает медико-социальное значение своевременной диагностики и лечения ЖДА и профилактики дефицита железа.

## Обмен железа в организме

В норме в организме поддерживается баланс между поступлением и потерями железа. Суточная потребность в железе у взрослого здорового человека составляет примерно 15–20 мг. Около 90% железа, поступающего в костный мозг и другие органы, – это эндогенное железо, освобождающееся при распаде эритроцитов в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы селезенки и печени. Экзогенное железо поступает в организм с пищей обычно в количестве 10–15 мг, хотя всасывается не более 10% от этого количества (1,0–1,5 мг). Кстати, обычные потери железа составляют примерно 1 мг/сут. В пище железо в основном находится в окисленном состоянии ( $Fe^{3+}$ ) и входит в состав белков или солей органических кислот. В желудке под действием соляной кислоты происходит частичная ионизация железа ( $Fe^{2+}$ ) с образованием его закисной 2-валентной формы. Только в этой форме железо всасывается в кишечнике, преимущественно в двенадцатиперстной кишке. Железо 3-валентное экзогенное ( $Fe^{3+}$ ), не всосавшееся в кишечнике, выводится из организма в виде окисных соединений.

Абсорбированное 2-валентное железо может быть либо сохранено в пределах клетки в форме ферритина, либо перенесено через базолатеральную мембрану эритроцита в кровь при помощи еще одного белка – ферропортина. Здесь под действием медьсодержащего фермента ферроксидазы (церулоплазмينا) железо окисляется до  $Fe^{3+}$  и связывается с трансферрином – гликопротеином, который является основной транспортной

формой  $Fe^{3+}$ . В составе трансферрина железо доставляется по системе воротной вены в печень и далее в костный мозг и другие органы, где оно используется для синтеза железосодержащих белков (гемоглобина (Hb), миоглобина, цитохромов, Fe-содержащих ферментов и др.) или депонируется в ферритине, который содержится почти во всех тканях и органах, особенно в большом количестве – в печени, селезенке и костном мозге [4].

## Этиология

### Наиболее частые причины развития ЖДА:

**1. Хронические кровопотери:** маточные (меноррагии, миома матки, эндометриоз, внутриматочные контрацептивы); пищеводно-желудочные (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, цирроз печени, злокачественные опухоли); кишечные (болезнь Крона, язвенный колит, дивертикулез кишечника, геморрой, опухоли кишечника); почечные (геморрагический цистит, опухоли почек и мочевого пузыря); геморрагический синдром при нарушениях свертывания крови, заболеваниях печени, системных васкулитах, передозировке антикоагулянтов и т. д.

**2. Нарушения всасывания пищевого железа и пристеночного (мембранного) пищеварения** в тонком кишечнике и развитие синдрома мальабсорбции: хронические энтериты (инфекционные, болезнь Крона, болезнь Уиппла); дисахаридазная недостаточность, глютенная энтеропатия (целиакия); опухоли тонкой кишки (лимфомы); пострезекционные синдромы (синдром короткой кишки, синдром слепой кишки); паразитарные инвазии; дивертикулез тонкой кишки; эндокринные заболевания (диабетическая энтеропатия, болезнь Аддисона, гиперпаратиреозидизм, гипертиреоз, гастринома, карциноид с метастазами); внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; гастрогенная недостаточность всасывания железа (хронический атрофический гастрит, рак желудка, резекция желудка, гастрэктомия).

**3. Повышенная потребность в железе:** беременность, лактация, интенсивный рост (у детей), заместительная терапия рекомбинантным эритропоэтином больных с хронической почечной недостаточностью, пациентов с миелодиспластическим синдромом и др.

**4. Алиментарная недостаточность железа:** недостаточное питание, анорексии различного происхождения, вегетарианство.

Важно подчеркнуть, что при перечисленных выше поражениях ЖКТ, являющихся причиной развития ЖДА, как правило, наблюдается также нарушение всасывания витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты и микроэлементов, которые стимулируют процессы нормального созревания эритроцитов в костном мозге [4].

Следует помнить еще об одной важной причине развития гипохромной анемии, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, связанной с низким содержанием железа в сыворотке крови. Этот вариант анемии нередко возникает при тяжелых хронических или острых воспалительных и онкологических заболеваниях внутренних органов (сепсис, тяжелые пневмонии, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные опухоли различной локализации и др.), при которых развивается анемия, сопровождающаяся снижением содержания сывороточного железа и рефрактерная к лечению пероральными препаратами железа. В патогенезе этой анемии, которая получила название «анемия хронических заболеваний» (АХЗ), или «анемия воспаления», ведущую роль играет нарушение функции белков, регулирующих метаболизм железа в организме, – гепсидина и ферропортинов.

Гепсидин – пептид, синтезируемый печенью. Свою основную функцию обеспечивает, взаимодействуя с рецепторами транспортировки железа из клеток – ферропортинами, ограничивая их функцию и снижая или прекращая транспортировку железа из энтероцитов и макрофагов в плазму крови [5].

При тяжелых хронических и острых заболеваниях внутренних органов, как известно, повышается уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ) -6, ИЛ-10), стимулирующих образование гепсидина [6, 7], чрезмерная концентрация которого приводит к прекращению функции ферропортинов. В результате железо не поступает в кровь ни из энтероцитов, ни из макрофагов, оказываясь как бы в «клеточной ловушке». Содержание сывороточного железа снижается, что сопровождается развитием анемии, тогда как паренхиматозные органы перегружены железом.

## Клиническая картина

Клиническая картина ЖДА складывается из 2-х основных синдромов: анемического и сидеропенического. Неспецифический **анемический синдром**, обусловленный гемической гипоксией органов и тканей, характеризуется появлением немотивированной слабости, быстрой утомляемости, головокружений, синкопальных и предсинкопальных состояний, одышки и сердцебиений при небольшой физической нагрузке, повышенной раздражительности, плаксивости. При объективном исследовании у больных выявляются бледность кожных покровов и видимых слизистых, тенденция к снижению АД, тахикардия, функциональный систолический шум над сердцем. О тяжести течения болезни судят обычно по уровню Hb. Легкая степень анемии характеризуется снижением Hb до 120–90 г/л; средняя степень – от 89 до 70 г/л; тяжелая – 69 г/л и ниже.

**Сидеропенический синдром**, обусловленный тканевым дефицитом железа, нередко выявляемый даже при нормальном уровне Hb, приводит к снижению активности многих ферментов, в состав которых входит железо (цитохромоксидазы, пероксидазы, сукцинат-дегидрогеназы и др.). Это приводит к весьма характерным симптомам – извращению вкуса (pica chlorotica) и обоняния. У лиц с дефицитом железа возникает желание употреблять в пищу

мел, уголь, глину, песок, сырое тесто, фарш, крупу, лед, а также пристрастие к неприятным запахам (бензин, ацетон, запах лаков, красок, гуталина и т. д.). Кроме того, у пациентов с дефицитом железа появляются выраженная мышечная слабость и утомляемость, атрофия мышц и снижение мышечной силы в связи с дефицитом миоглобина и ферментов тканевого дыхания. При объективном исследовании определяются сухость кожи, истончение, ломкость и поперечная исчерченность ногтей, койлонихии, ангулярный стоматит, глоссит («лакированный» язык), а также атрофические изменения слизистой оболочки пищевода (сидеропеническая дисфагия), желудка и кишечника (атрофический гастрит, энтерит). Возможно повышение температуры тела до субфебрильных цифр («сидеропенический субфебрилитет»).

## Лабораторная диагностика

Диагностическими критериями анемий считают снижение уровня Hb <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин. При исследовании периферической крови определяется также уменьшение цветового показателя <0,85, среднего содержания Hb в эритроците <26 пг, средней концентрации Hb в эритроците <30 г/дл и среднего объема эритроцита <80 фл, что свидетельствует о гипохромном и микроцитарном характере анемии [4, 8]. Во многих случаях этих данных недостаточно для диагностики ЖДА, поскольку гипохромный микроцитарный характер носят и другие формы анемии, в т. ч. АХЗ, сидероахрестическая, гемолитическая анемия, талассемия и др.

Более надежными методами диагностики ЖДА является определение концентрации железа в сыворотке крови, содержания трансферрина и ферритина, а также общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и процента насыщения трансферрина железом (табл. 1). Следует помнить, что исследование этих показателей необходимо выполнять только до назначения больным препаратов железа.

Важно подчеркнуть, что снижение содержания сывороточного железа <8,5–10 мкмоль/л вместе с уменьшением процента насыщения трансферрина железом <15–20% может наблюдаться не только при ЖДА, но и при АХЗ.

Более информативным является сочетание уменьшения содержания сывороточного железа и компенсаторного увеличения синтеза транспортного белка трансферрина (норма – 2,50–3,80 г/л) с увеличением значений ОЖСС (норма – 45–85 мкмоль/л). Этот показатель отражает количество  $Fe^{3+}$ , которое может связать

**Таблица 1. Основные дифференциально-диагностические признаки ЖДА и АХЗ**

| Основные признаки              | ЖДА      | АХЗ                |
|--------------------------------|----------|--------------------|
| Сывороточное железо            | Снижено  | Норма или понижено |
| Насыщение трансферрина железом | Снижено  | Снижено            |
| ОЖСС                           | Повышена | Норма или снижена  |
| Содержание ферритина в крови   | Снижено  | Повышено           |
| Эффект от препаратов железа    | Имеется  | Отсутствует        |



# ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®

## ПОВЫШАЕТ ГЕМОГЛОБИН

Железа сульфат

Аскорбиновая кислота

Цианокобаламин

Фолиевая кислота



Реклама.



- ✓ Самая быстрая скорость прироста гемоглобина
- ✓ Эффективное лечение коротким курсом 3–4 недели
- ✓ Сохранение достигнутого уровня гемоглобина в течение месяца после лечения



ся с трансферрином сыворотки крови. Увеличение ОЖСС характеризует степень «голодания» сыворотки и снижения насыщения железом трансферрина. При ЖДА наблюдается повышение ОЖСС, а при АХЗ – ее снижение или нормальные значения.

Однако наиболее чувствительным и специфичным лабораторным признаком истинного дефицита железа в организме, в т. ч. снижения его депонирования в различных внутренних органах, при ЖДА является уменьшение концентрации ферритина  $<15-20$  мкг/л. При АХЗ уменьшение сывороточного железа и нормальное или умеренно сниженное содержание трансферрина и значений ОЖСС сочетается с повышенной концентрацией ферритина, что указывает на усиленное депонирование железа в паренхиматозных органах и невозможность поступления его в кровь из энтероцитов и макрофагов [7–9].

Таким образом, наиболее значимыми лабораторными показателями, позволяющими дифференцировать ЖДА и АХЗ, являются содержание ферритина и значения ОЖСС [10].

## Лечение

Лечение больных ЖДА должно быть направлено на возможное устранение основной причины, вызвавшей развитие анемии, а также на скорейшее восстановление содержания железа в организме. При этом следует придерживаться следующих основных принципов лечения ЖДА [9–12]:

- 1) возместить дефицит железа только с помощью диетотерапии, без препаратов железа невозможно;
- 2) терапия ЖДА должна проводиться преимущественно пероральными препаратами железа;
- 3) после нормализации уровня Hb терапия ЖДА должна продолжаться еще не менее 4–8 нед. с целью восстановления запасов железа в организме.

**Диета.** В пищевом рационе следует предусмотреть употребление продуктов с относительно высоким содержанием железа: мяса, свинной и говяжьей печени, гречневой крупы, яблок, гранатов, грибов, капусты, фасоли, шоколада, красного вина и др. Одновременно назначают прием аскорбиновой кислоты – сильного стимулятора всасывания железа в кишечнике, которая способствует частичной ионизации пищевого железа ( $Fe^{3+}$ ) и образованию ионов  $Fe^{2+}$ . Кроме того, всасыванию железа способствуют также продукты питания, полученные путем естественной ферментации (например, кефир, квас, квашеная капуста и др.). Кислота, присутствующая в таких продуктах, легко вступая в контакт с железом, препятствует образованию плохо всасывающихся фитатов железа, в связи с чем ускоряется проникновение железа в энтероциты. Уменьшению образования фитатов железа способствуют также термическая обработка растительных продуктов и их измельчение.

Следует помнить, что естественными ингибиторами всасывания железа в кишечнике являются: 1) кальций, содержащийся в молочных продуктах; 2) фенольные соединения, которые присутствуют в растительных продуктах, чае, кофе, какао; 3) фитаты, богатые минералами и

фосфатами, которые содержатся в большом количестве в злаковых, овощах, семенах, орехах и образуют с железом фитаты железа, плохо всасывающиеся в кишечнике.

**Лечение препаратами железа.** Во всех случаях ЖДА необходим длительный прием железосодержащих лекарственных препаратов, что способствует восстановлению уровня Hb и пополнению запасов депо железа. В большинстве случаев терапия проводится пероральными препаратами железа, выбору которых придается особое значение, поскольку длительность лечения составляет несколько месяцев [13]. Парентерально препараты железа назначают только по специальным показаниям: при наличии патологии кишечника с нарушением всасывания (тяжелые энтериты, синдром мальабсорбции, резекция тонкого кишечника), при абсолютной непереносимости всех препаратов железа при приеме внутрь, а также при необходимости быстрого восполнения дефицита железа, например перед плановой операцией или у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию рекомбинантным эритропоэтином [7, 11–13].

Поскольку в слизистой оболочке верхних отделов тонкой кишки всасывается только 2-валентное железо, наиболее эффективными пероральными железосодержащими препаратами являются так называемые ионные препараты, которые содержат соли двухвалентного железа, в частности сульфат железа. Они обладают хорошей растворимостью и высокой способностью к диссоциации, легко проникают в кровь путем пассивной диффузии.

Пероральное железо назначается, как правило, в такой дозе, чтобы обеспечить поступление 200 мг элементарного железа в сутки. Это в большинстве случаев способствует достаточно высокой эффективности лечения. Например, препараты, содержащие 325 мг сульфата железа (или 65 мг элементарного  $Fe^{2+}$ ), назначают 3 р./сут. Лечение продолжают в течение нескольких недель.

Наиболее серьезной проблемой применения таких препаратов с относительно высоким содержанием железа является частое (от 17,5 до 30%) развитие разнообразных нежелательных побочных эффектов, обусловленных повреждающим действием свободных радикалов на слизистую оболочку ЖКТ, образующихся при окислении  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$ , а также местным раздражающим действием солей тяжелого металла на слизистую оболочку (металлический вкус во рту, дискомфорт или боли в эпигастрии, тошнота, иногда рвота, запоры, диарея). Именно это нередко ограничивает длительное применение у больных ЖДА многих пероральных препаратов железа и снижает приверженность больных к лечению. Особенно это касается пациентов, страдающих хроническими заболеваниями ЖКТ, печени и поджелудочной железы. С другой стороны, использование у пациентов с ЖДА лекарственных средств с более низким содержанием железа обычно сопровождается не только уменьшением частоты побочных реакций, но и снижением эффективности терапии. Иными словами, наиболее острой проблемой, возникающей при лечении больных ЖДА пероральными препаратами железа, является достижение оптимального соотношения «эффективность/безопасность».



В последнее время было убедительно показано, что повышение эффективности лечения ЖДА пероральными железосодержащими препаратами может быть достигнуто не только при применении высоких суточных доз элементарного железа, но и более рациональным способом, который в настоящее время получает все большее распространение в клинической практике. Речь идет о включении в состав этих препаратов дополнительных компонентов, существенно облегчающих абсорбцию  $Fe^{2+}$  в тонкой кишке и способствующих ускорению его использования в процессе костномозгового кроветворения [11]. В этом отношении наибольший интерес представляет использование для длительной терапии ЖДА комплексного препарата **Ферро-Фольгамма**<sup>®</sup> (компания «Вёрваг Фарма», Германия). Его уникальные антианемические свойства связаны прежде всего с оптимальным содержанием элементарного железа  $Fe^{2+}$  в одной капсуле препарата (37 мг), а также с включением в его состав, помимо сульфата железа (II), цианокобаламина (10 мкг), фолиевой (5 мг) и аскорбиновой кислоты (100 мг).

Высокое содержание аскорбиновой кислоты в препарате обеспечивает значительное ускорение всасывания  $Fe^{2+}$  в кишечнике, а также быстрое окисление его в сосудистом русле до  $Fe^{3+}$ , который активно захватывается трансферрином и ферритином. Кроме того, аскорбиновая кислота, являющаяся одним из наиболее эффективных антиоксидантов, способствует уменьшению повреждающего действия свободных радикалов на слизистую оболочку ЖКТ.

Включение в состав Ферро-Фольгаммы фолиевой кислоты и цианокобаламина, дефицит которых также нередко встречается при ЖДА, способствует синтезу ДНК в клетках костного мозга, ускоряя таким образом гемопоэз и утилизацию всосавшегося железа [14]. В результате значительно увеличивается скорость синтеза Hb и существенно повышается эффективность терапии ЖДА [14, 15]. Активные компоненты препарата Ферро-Фольгамма находятся в специальной нейтральной оболочке, которая обеспечивает их всасывание в верхнем отделе тонкой кишки и значительно уменьшает местное раздражающее действие препарата на слизистую желудка, способствуя хорошей переносимости препарата со стороны ЖКТ [14, 16–18].

У больных с легким и среднетяжелым течением ЖДА Ферро-Фольгамма обычно назначается по 1 капсуле 3 р./сут после еды (суточная доза элементарного железа – 110 мг). У пациентов с тяжелой степенью тяжести ЖДА рекомендуют прием препарата по 2 капсулы 3 р./сут (суточная доза  $Fe^{2+}$  – более 200 мг). Общая продолжительность лечения при анемии легкой степени составляет не менее 4–6 нед., при среднетяжелом течении – 8–12 нед. и при тяжелой степени анемии – на протяжении 16 нед. и более. После нормализации содержания Hb и эритроцитов в крови прием препарата следует продолжить еще в течение 1–1,5 мес. с целью создания в организме полноценного депо железа.

Высокая эффективность и безопасность применения Ферро-Фольгаммы у больных ЖДА подтверждены результатами многочисленных клинических исследований [14–25]. Так, применение Ферро-Фольгаммы у жен-

щин с хронической ЖДА, развившейся на фоне миомы матки, позволило добиться полной клинической и гематологической ремиссии в 92,6% случаев [19]. При этом содержание Hb возросло на 18,5%, ферритина – на 59% и сывороточного железа – на 39,9%.

Сходные данные приведены в работах Е.Н. Коноводовой, В.А. Бурлева [14] и В.Н. Серова и соавт. [18], показавших, что применение препарата Ферро-Фольгамма более чем у 90% беременных и родильниц с ЖДА приводит к возрастанию уровня Hb, сывороточного железа и ферритина, а также снижает частоту развития плацентарной недостаточности и гипотрофии у плода. Положительные результаты лечения Ферро-Фольгаммой беременных с гестозом и ЖДА продемонстрированы во многих работах [16, 17, 20, 21].

По данным В.Ф. Коколиной и соавт. [22], применение Ферро-Фольгаммы у больных ЖДА, развившейся на фоне рецидивирующих ювенильных маточных кровотечений, в 87–90% случаев приводило к почти полному восстановлению уровня Hb и других показателей гемостаза через 4–16 нед. от начала лечения.

В работе А.М. Шилова и соавт. [23] было показано, что у больных с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по NYHA, страдающих ЖДА, включение в состав комбинированной терапии Ферро-Фольгаммы сопровождается не только быстрым восстановлением всех гематологических показателей, но и заметным улучшением по сравнению с контрольной группой систолической функции левого желудочка, снижением общего периферического сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений.

В исследовании А.Л. Верткина и соавт. [15] высокая эффективность и безопасность применения Ферро-Фольгаммы продемонстрированы у больных с хронической ЖДА различной этиологии, в т. ч. у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ. При этом была показана более высокая скорость восстановления гематологических показателей у больных ЖДА, чем при применении других сравниваемых препаратов железа. Интересно, что после прекращения лечения Ферро-Фольгаммой уровень Hb и сывороточного железа продолжал нарастать, тогда как через 1 мес. после завершения приема других железосодержащих препаратов вновь наблюдалось постепенное снижение уровня Hb. Такие же данные приводят В.В. Городецкий и соавт. [24].

Важно отметить, что все авторы, изучавшие эффективность длительного лечения Ферро-Фольгаммой больных ЖДА, отмечают исключительно хорошую переносимость препарата и очень редкое развитие нежелательных побочных эффектов [14–25].

Таким образом, Ферро-Фольгамма может быть рекомендована в качестве основного препарата для длительной терапии больных с хронической ЖДА различной этиологии, в т. ч. больных с поражением ЖКТ и лиц пожилого и старческого возраста, у которых анемия нередко носит полиэтиологический характер (алиментарная недостаточность, гипопротеинемия, атрофический гастрит, опухоль желудка, кишечника, дефицит витамина  $B_{12}$  и др.).

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



# Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине

Профессор **М.Л. Кукушкин**

ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва

**А**нализ частоты обращаемости в амбулаторную сеть в нашей стране показал, что от 40 до 70% пациентов поликлиник приходят к врачу с жалобой на боль, при этом наиболее распространенной является боль в спине [7–10, 12]. В зависимости от причин возникновения боли в спине подразделяют на специфические и неспецифические [1, 2, 8, 13, 15, 23]. Неспецифический характер боли в спине наблюдается в 90% случаев. Частота возникновения специфических болей в спине не превышает 8–10%, компрессионная радикулопатия пояснично-крестцовых корешков отмечается не более чем у 3–5% больных с болями в спине. Однако именно симптомы специфической боли необходимо выявлять в первую очередь при диагностическом исследовании [8, 21, 22].

При болях в спине правильно проведенное клиническое обследование позволяет в большинстве случаев четко разделить больных со специфической и неспецифической болью. В первую очередь **при опросе и осмотре больного** с болями в спине врач должен помнить о «симптомах угрозы», наличие которых может указывать на серьезное, порой опасное для жизни заболевание.

**К «симптомам угрозы», указывающим на возможность возникновения специфической боли в спине, относятся:**

- начало стойкой боли в спине в возрасте до 15 и после 50 лет;
- немеханический характер боли (боли не уменьшаются в покое, в положении лежа, в определенных позах);
- связь боли с травмой;
- постепенное усиление болей;
- наличие онкологии в анамнезе;
- возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела;
- жалобы на длительную скованность по утрам;
- симптомы поражения спинного мозга (параличи, тазовые нарушения, расстройства чувствительности);
- изменения в анализах мочи, крови.

При отсутствии «симптомов угрозы» во время первичного осмотра больной классифицируется как имеющий неспецифическую боль в спине, ему назначают противовоспалительную терапию без дополнительных диагностических процедур. Согласно международным стандартам, при отсутствии у пациента с болью в спине «симптомов угрозы» или корешковой боли нет необходимости проводить лабораторно-инструментальное обследование, включая рентгенографию позвоночника или компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [1, 8, 15].

Важно помнить, что методы визуализации с высокой частотой выявляют дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике даже у больных без боли в спине. Так, по данным МРТ поясничного отдела позвоночника асимптоматические грыжи межпозвоночных дисков

выявляются у лиц до 40 лет в 30–40% случаев, а у лиц старше 60 лет – в 100% [8, 22]. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, которые врачами часто диагностируются как остеохондроз, могут считаться лишь предпосылкой к возникновению боли в спине, но не ее непосредственной причиной. Наличие у пациентов с неспецифической болью в спине признаков дегенеративно-дистрофического поражения тканей позвоночника не коррелирует ни с характером боли, ни с ее интенсивностью, поэтому, несмотря на соблазн отнести рентгенологически выявляемые признаки остеохондроза позвоночника к причине возникновения боли, до сих пор не было получено убедительных доказательств такой связи. В современных отечественных и зарубежных методических рекомендациях по диагностике боли в спине рентгенологическое исследование не является компонентом первичного обследования [1, 15, 23].

Методы визуализации и консультации соответствующих специалистов рекомендуется назначать пациентам с болями в спине в неясных случаях, когда возникают подозрения на специфический характер боли, который может быть следствием опухолевого, воспалительного или травматического поражения позвоночника, инфекционных процессов, метаболических нарушений, заболеваний внутренних органов, повреждения мышц, поражения нервной системы и т. д.

Наличие лихорадки, локальной болезненности в паравертебральной области характерно для инфекционного поражения позвоночника. Его риск повышен у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, страдающих ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей. Причинами инфекционных осложнений могут быть недавно перенесенные инфекционные заболевания, туберкулез, саркоидоз, опоясывающий герпес, операции на позвоночнике, очаги в глубоких отделах мягких тканей. Лейкоцитоз может быть единственным лабораторным признаком, указывающим на дисцит или эпидуральный абсцесс.

Сохранение боли в покое и ночью, беспричинное снижение массы тела, наличие онкологического заболевания в анамнезе, а также возраст пациента старше 50 лет могут свидетельствовать о наличии первичной или метастатической опухоли позвоночника. Метастатическое поражение структур позвоночника встречается чаще, чем первичные опухоли. Метастазы в позвоночник обнаруживаются у 70% пациентов с первичными опухолями. Среди опухолей, которые наиболее часто метастазируют в структуры позвоночника, – опухоли молочных желез, легких, предстательной железы, почек, лимфома, меланома и опухоли ЖКТ. Боль в спине, которая будит пациента ночью, может также указывать на опухоль.

В половине всех случаев у пациентов с аневризмой брюшной аорты первым симптомом является боль в спине. Поэтому наличие пульсирующего объемного образования в области живота при пальпации – серьезный повод для проведения дополнительных диагностических процедур.

Компрессионный перелом позвоночника можно заподозрить при наличии травмы позвоночника, а также у лиц с остеопорозом вследствие возрастных нарушений кальциевого обмена. Остеопороз наиболее часто выявляется у женщин в постклимактерическом периоде, у лиц, принимающих глюкокортикоиды. Факторами риска также являются курение, употребление алкоголя и сидячий образ жизни.

Наличие выраженной скованности в спине, особенно по утрам, постепенное появление болей, усиление боли ночью могут свидетельствовать о ревматическом заболевании.

Если пациент жалуется на слабость в ногах, нарушение мочеиспускания, у него отмечаются снижение чувствительности в аногенитальной области и тазовые нарушения, следует заподозрить компрессию конского хвоста.

При осмотре пациента важно обращать внимание на возможные высыпания на кожных покровах, изменение позы, осанки, походки, объема движений в позвоночнике, тазобедренных суставах, на степень напряжения и болезненность мышц, локализацию миофасциальных триггерных точек. При этом слабовыраженная ортопедическая симптоматика при сильных болях может служить признаком серьезной сопутствующей патологии. Неврологическое обследование позволяет выявить повреждение корешков и структур спинного мозга.

Потенциально опасные причины возникновения специфических болей в спине представлены в таблице 1.

При выявлении «симптомов угрозы» во время первичного осмотра необходимы клинично-инструментальное обследование и консультации соответствующих специалистов для подтверждения или опровержения предполагаемого диагноза. При подтверждении диагноза осуществляют лечение основного заболевания. При отсутствии данных о наличии какой-либо специфической патологии имеющуюся у пациента боль в спине классифицируют как неспецифическую и проводят эффективную противоболовую терапию. Как правило, неспецифические боли в спине носят доброкачественный характер и связаны с «механической» причиной вследствие перегрузочного воздействия на связки, мышцы, межпозвонковые диски и суставы позвоночника.

После тщательного сбора анамнеза у пациентов с болью в нижней части спины необходимо провести **неврологический и ортопедический осмотры**. При неврологическом исследовании выявляют признаки расстройства чувствительности, трофики, движения, изменение сухожильных рефлексов. При ортопедическом осмотре обращают внимание на позу, осанку, наличие и степень сколиоза, асимметрии конечностей. Важным является определение соответствия или несоответствия выраженности ортопедической симптоматики и боли. Как правило, слабовыраженная ортопедическая симптоматика при сильных болях – это признак серьезной сопутствующей патологии.

Клинически неспецифическая боль в спине является скелетно-мышечной болью, в которой традиционно выделяют мышечно-тонический (рефлекторный) болевой синдром, миофасциальный (МФБС) и артропатический болевой синдром [1, 8, 22].

Мышечно-тонический болевой синдром возникает вследствие ноцицептивной импульсации, идущей от пораженных дисков, связок и суставов позвоночника при статической или динамической перегрузке. Более чем в половине случаев источником ноцицептивной импульсации становятся дугоотростчатые (фасеточные) суставы, что подтверждается положительным эффектом блокад проекции этих суставов местными анестетиками. Ноцицепторы, содержащиеся в футлярах спинномозговых корешков, в твердой мозговой оболочке, задних и передних продольных связках, также могут участвовать в формировании боли. Вследствие ноцицептивной импульсации происходит рефлекторное напряжение мышц, которое вначале имеет защитный характер и иммобилизует пораженный сегмент. Однако в дальнейшем тонически напряженная мышца сама становится источником боли. При этом обнаруживаются участки кожной и мышечной гипералгезии, мышечное напряжение, ограничение движения в соответствующем сегменте позвоночника. При наклонах в переднезаднем или боковом направлениях

**Таблица 1. Потенциально опасные причины боли в спине**

|      |                                       |  |
|------|---------------------------------------|--|
| I    | Ревматические заболевания             | • Анкилозирующий спондилит                                 |
|      |                                       | • Псориатический артрит                                    |
|      |                                       | • Реактивная спондилоартропатия                            |
|      |                                       | • Ревматоидный артрит                                      |
|      |                                       | • Ревматическая полимиалгия                                |
| II   | Злокачественные опухоли               | • Множественная миеломная болезнь                          |
|      |                                       | • Метастазы в позвоночник                                  |
| III  | Инфекции                              | • Остеомиелит  |
|      |                                       | • Дисцит   |
|      |                                       | • Эпидуральный абсцесс                                     |
|      |                                       | • Туберкулез   |
|      |                                       | • Саркоидоз  |
| IV   | Сосудистые заболевания                | • Опоясывающий герпес ( <i>herpes zoster</i> )             |
|      |                                       | • Аневризма брюшной аорты                                  |
| V    | Заболевания крови                     | • Эпидуральная гематома                                    |
|      |                                       | • Гемоглобинопатии (например, серповидно-клеточная анемия) |
| VI   | Метаболические нарушения              | • Остеопороз (первичный или вторичный)                     |
| VII  | Патология органов мочеполовой системы | • Заболевания почек  |
|      |                                       | • Мочекаменная болезнь                                     |
|      |                                       | • Простатит  |
|      |                                       | • Цистит   |
| VIII | Заболевания органов брюшной полости   | • Панкреатит или рак поджелудочной железы                  |
|      |                                       | • Язва двенадцатиперстной кишки                            |
| IX   | Патология структур позвоночника       | • Стеноз позвоночного канала                               |
|      |                                       | • Переломы позвонков                                       |

болевые ощущения могут усиливаться. Облегчение боли отмечается в положении лежа на боку с согнутыми ногами в коленных и тазобедренных суставах.

МФБС возникает в условиях действия избыточной нагрузки на мышцы, при этом синдроме пальпируемая мышца ощущается спазмированной в виде тугого тяжа. В мышце обнаруживаются болезненные уплотнения (триггерные зоны), давление на которые вызывает локальную и отраженную боль.

Развитие МФБС во многом обусловлено сенситизацией (повышением возбудимости) ноцицепторов, локализованных в мышцах [2]. При сенситизации ноцицепторов нервное волокно становится более чувствительным к повреждающим стимулам, что клинически проявляется развитием мышечного напряжения и гипералгезии. Неврологические нарушения не характерны для данной патологии.

**Лечение пациентов с неспецифической болью в спине** должно быть направлено в первую очередь на регресс болевой симптоматики, способствующий восстановлению активности пациента и снижению риска хронизации боли [1, 8, 23]. Важным представляется активное вовлечение пациента в процесс лечения, убеждение его в доброкачественном течении его болезни, разъяснение ему причин возникновения заболевания и тактики лечения.

В острый период необходимо ограничить физические нагрузки, следует избегать подъема тяжестей, длительного пребывания в сидячем или лежачем положении. При неспецифической боли в спине нет необходимости в соблюдении постельного режима. Небольшая физическая нагрузка не только не опасна, но и полезна, т. к. ранняя двигательная активность способствует улучшению трофики тканей и выздоровлению. Согласно рекомендациям, основанным на результатах многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, эффективными при лечении неспецифической боли в спине являются [1, 8, 23]:

- сохранение физической активности (хороший уровень доказательности), польза от сохранения постельного режима не доказана;
- использование парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (хороший уровень доказательности);
- использование миорелаксантов центрального действия (хороший уровень доказательности).

Острую болевую симптоматику у пациентов с неспецифической болью в спине рекомендуется купировать парацетамолом и **НПВП**. Анальгетические и противовоспалительные свойства НПВП обусловлены ослаблением синтеза простагландинов вследствие ингибирования активности циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС. Среди неселективных НПВП (н-НПВП) используются диклофенак, ацеклофенак, кетопрофен, лорноксикам, ибупрофен, блокирующие обе изоформы ЦОГ. Из селективных ингибиторов ЦОГ-2 (селективные НПВП (с-НПВП)) назначают целекоксиб, мелоксикам. Практически все НПВП, используемые в медицинской практике, апробированы при боли в спине и показали хороший обезболи-

вающий эффект [5]. Нет данных, свидетельствующих об анальгетических преимуществах какого-либо представителя группы НПВП при купировании неспецифической боли в спине обычно назначают на 10–14 дней.

К класс-специфическим осложнениям, напрямую связанным с основным механизмом действия НПВП и возникающим наиболее часто, относятся поражение слизистой ЖКТ и риск развития сердечно-сосудистых нарушений и функции почек [5]. Поэтому тактика лечения НПВП должна быть связана с безопасностью пациента и зависеть от его возраста, индивидуальной переносимости препарата и спектра сопутствующих заболеваний. Выбранное средство должно максимально устранять боль и не вызывать серьезных побочных эффектов.

В настоящее время благодаря многочисленным рандомизированным клиническим исследованиям наименьший риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ отмечается при использовании НПВП с селективным ингибированием ЦОГ-2 – целекоксиба и мелоксикама [5].

В клинических рекомендациях по применению НПВП, подготовленных экспертами Ассоциации ревматологов России, Научного общества гастроэнтерологов России и Российского общества по изучению боли определены следующие **критерии назначения НПВП** [5]:

- Эффективность всех НПВП в рекомендуемых терапевтических дозах одинакова (нет четких доказательств обратного) (уровень доказательности А).
- Наиболее редко серьезные осложнения со стороны ЖКТ возникают при использовании с-НПВП (уровень доказательности А). Среди н-НПВП большая безопасность доказана для ацеклофенака, диклофенака и ибупрофена (уровень доказательности А).
- Комбинация НПВП и ингибиторов протонной помпы существенно снижает риск развития осложнений со стороны ЖКТ (уровень доказательности А).
- Напроксен, ибупрофен и с-НПВП более безопасны в отношении риска дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (уровень доказательности В).
- Напроксен и целекоксиб более безопасны в отношении риска развития сердечно-сосудистых катастроф (уровень доказательности В), тем не менее их применение у больных с высоким риском развития последних возможно только на фоне антиагрегантной терапии.
- Ибупрофен более безопасен, чем многие другие НПВП, в развитии сердечно-сосудистых катастроф, однако он существенно снижает антиагрегантную эффективность ацетилсалициловой кислоты и не должен с ней сочетаться (уровень доказательности В).
- Напроксен более опасен в плане развития ЖКТ-осложнений, чем многие другие н-НПВП, поэтому соотношение сердечно-сосудистого/ЖКТ риска для этого препарата в целом неблагоприятно. Наиболее благоприятно это соотношение для целекоксиба (уровень доказательности В).
- Применение низких доз ацетилсалициловой кислоты существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема любых НПВП (за исключением ибупрофена).



**Уровни доказательности:**

**A** – метаанализ рандомизированных контролируемых исследований или данные одного рандомизированного контролируемого клинического исследования.

**B** – данные контролируемого нерандомизированного исследования или исследований с высоким уровнем дизайна (например, когортные исследования).

**Мелоксикам** является первым представителем класса с-НПВП, специально созданным для снижения риска развития осложнений со стороны ЖКТ. На сегодняшний день этот препарат стал одним из наиболее популярных НПВП в России. Эффективность мелоксикама в дозе 7,5–15 мг/сут хорошо доказана при лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. Время полувыведения препарата составляет 20–24 ч, поэтому он назначается 1 р./сут. Основные доказательства безопасности мелоксикама – масштабные рандомизированные контролируемые исследования MELLISSA и SELECT, согласно которым общее число осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут было статистически значительно меньше, чем при приеме диклофенака и пироксикама [16, 17]. Важным достоинством мелоксикама является низкий риск развития гепатотоксических и кожных реакций, а также развития и обострения бронхоспастических состояний, что делает возможным его назначение больным, у которых подобные реакции отмечались на фоне приема ацетилсалициловой кислоты и других н-НПВП. Недавно в России было проведено рандомизированное исследование, в котором у пациентов с нижнепоясничным болевым синдромом проводилось сравнительное изучение эффективности оригинального препарата мелоксикама и дженерика (Амелотекс®) [9]. Пациенты распределялись по группам с помощью генератора случайных чисел, при этом в группах не отмечалось существенных различий по профессиональному составу, возрасту, сопутствующей патологии – факторам, которые могли бы повлиять на исход лечения. Мелоксикам вводился в триггерные точки по 15 мг/1,5 мл ежедневно в течение 3 сут с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 20 сут. Авторы отметили одинаковую эффективность в сравниваемых группах. При этом после введения оригинального мелоксикама и Амелотекса® не было отмечено местных побочных явлений [9].

Использование центральных миорелаксантов устраняет мышечное напряжение, способствует регрессу боли и восстановлению двигательной активности пациента с неспецифической болью в спине [1, 8, 23]. В клинической практике при лечении таких больных используются в первую очередь толперизон, тизанидин и баклофен. Существуют также доказательства того, что комбинация НПВП и миорелаксантов у пациентов с неспецифической болью в спине более эффективна, чем монотерапия этими препаратами. Эта комбинация позволяет сократить сроки лечения и уменьшить риск развития побочных эффектов НПВП за счет снижения продолжительности использования последних.

В комплексную терапию целесообразно также включать лечебную физкультуру, методы рефлексотерапии, мануальной терапии (постизометрическая релак-

сация), массаж. Как правило, такое сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения способствует ускорению выздоровления пациентов с неспецифической болью в спине.

Поражение спинномозговых корешков при острой протрузии межпозвонкового диска характеризуются наличием острых простреливающих, реже – жгучих болей, парестезий и других сенсорных нарушений, иррадиирующих в дистальную зону дерматома и сочетающихся со снижением чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка, реже – с двигательными нарушениями в зоне пораженного корешка. Как правило, радикулярные боли сочетаются с рефлекторным мышечно-тоническим болевым синдромом.

Ключевую роль в развитии корешковой боли могут играть отек, ишемия и асептическое воспаление нервных корешков и окружающих тканей, которые возникают вследствие выделения провоспалительных субстратов, высвобождаемых из пульпозного ядра диска в эпидуральное пространство [8]. В этих условиях могут существенно изменяться морфофункциональные свойства нервных волокон, повышаться возбудимость ноцицепторов, расширяться диапазон стимулов, способных их активировать, возникать перекрестное возбуждение в нейронах спинномозговых узлов. Болевой синдром при компрессионной радикулопатии имеет смешанный характер и включает в себя симптомы ноцицептивной и невропатической боли.

Консервативное лечение больных с компрессионной радикулопатией наряду с использованием НПВП включает применение вазоактивных препаратов с целью уменьшения отека и улучшения микроциркуляции. С учетом роли невропатического механизма в формировании болевого синдрома показано применение антиконвульсантов (прегабалин, габапентин). Эффективным методом лечения пояснично-крестцовой радикулопатии в стационарных условиях считают лечебные эпидуральные блокады с кортикостероидами для быстрого купирования болевого синдрома. При этом использование блокад на 75% повышает эффективность общепринятой терапии [8]. В комплексную терапию компрессионной радикулопатии нередко включают **витамины группы В** (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>). Данные витамины в комплексном лечении пациентов с корешковой болью применяются на протяжении многих лет. К настоящему времени опубликовано много исследований, отражающих эффективность использования витаминов группы В у пациентов с острыми болями в спине [3, 4, 6, 14, 18–20]. Во многих работах подчеркивается, что как комбинация, так и раздельное применение витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> обладает анальгезирующим эффектом. Обезболивающее действие витаминов группы В связывают с торможением ноцицептивных нейронов в спинно-мозговых ганглиях, дорзальных рогах спинного мозга и ядрах.

Таким образом, обезболивающая терапия является не простым симптоматическим лечением, а требует индивидуального обоснованного подхода, учитывающего все преимущества и возможные нежелательные явления при приеме пациентом тех или иных лекарственных средств.

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

# Алгоритм дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей на разных этапах медицинской помощи

(на основе математической оценки клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных)

Э.Н. Федулова, Е.А. Жукова, О.В. Федорова, О.А. Тутина, О.В. Шумилова

ФГБУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Минздрава России

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Имея много общего, они считаются отдельными нозологиями [1–7]. Несмотря на общность ЯК и БК по клиническим проявлениям, характеризующимся наличием диареи, ректальных кровотечений, болей в животе, обменных нарушений, и схожесть патогенетических механизмов, необходимо проводить дифференциальную диагностику данных заболеваний. Это обусловлено разными терапевтическими алгоритмами и принципиально отличными показаниями к хирургическому лечению. В литературе широко обсуждается вопрос о дифференциальной диагностике ВЗК, предлагаются все новые и новые методики, однако до настоящего времени эта проблема все еще не решена [8–11].

ВЗК, особенно БК, относятся к числу тех заболеваний, своевременное распознавание которых нередко вызывает у практических врачей значительные трудности. У многих пациентов с момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза проходит длительное время. Этот период, по данным европейских и американских исследований, составляет в среднем 9–16 мес., у детей моложе 10 лет – 22 мес.; по данным отечественных наблюдений – 5–7 лет [12–15].

В последнее время все чаще на помощь практикующему врачу приходят математические методы анализа, математическое моделирование патологических процессов [16, 17]. Для использования врачами выявленных признаков ЯК и БК необходимо определить их информативность (Инф) и диагностическую значимость. С этой целью при обследовании 354 детей с ВЗК (277 с ЯК и 95 с БК) нами была применена методика Кульбака, были составлены диагностические и прогностические таблицы заболеваний, а также использована последовательная диагностическая процедура, предложенная А.А. Генкиным и Е.В. Гублером [18]. Алгоритм дифференциальной диагностики заключается в этапности применения полученных данных: от амбулаторно-поликлинической службы до специализированных стационаров.

Первым этапом является **амбулаторно-поликлиническое звено**. Врач, собирая анамнез заболевания и оценивая жалобы со слов пациента или его родителей, а также имея на руках результаты клинических и биохимических анализов, на основании таблицы 1 подсчитывает диагностические коэффициенты (ДК) признаков в порядке снижающейся Инф. При этом ДК со знаком «+» свидетельствуют с большей долей вероятности о ЯК, со знаком «-» – о наличии БК.

Самым высоким уровнем Инф обладает характеристика манифестации болезни (Инф=11,1). Если первым проявлением заболевания были диарея и дизентериеподобное начало, то ДК в этом случае составляет «6,2» и «7,9», а если боли в животе, то «-7,8».

В связи с этим очевидным является высокая Инф такого показателя, как профиль стационара, в который впервые обратился пациент (Инф=5). Так, при первом обращении в инфекционную больницу больше данных за то, что у пациента ЯК (ДК=6). Если ребенок сначала был госпитализирован в хирургию или ему вызывали скорую помощь для исключения острой абдоминальной патологии, то складывается впечатление о манифестации БК (ДК=-6).

Следующим по Инф признаком является характер абдоминального синдрома (Инф=2): небольшая боль, чаще связанная с дефекацией, имеет ДК, равный «+8», тогда как интенсивный абдоминальный синдром, имитирующий картину острого живота, – «-3,3». Кратность стула также имеет немаловажное значение для дифференциальной диагностики (Инф=1,7): чем она выше, тем более вероятно наличие у ребенка ЯК, при БК иногда наблюдаются даже запоры (ДК=-5,4).

Из анализов периферической крови наиболее информативной является скорость оседания эритроцитов (Инф=1,6). Характерно, что при БК, особенно ее тонкокишечной локализации, а также за счет сегментарности поражения она может быть в норме (ДК=-2,2), тогда как умеренное повышение СОЭ практически всегда встречается при ЯК (ДК=4,6), а очень высокие ее показатели чаще сопровождают протяженную форму БК (ДК=-6).

Внекишечные проявления ВЗК (Инф=1,4): при ЯК, по нашим данным, наиболее часто поражаются печень (ДК=5,2), почки (ДК=3,7), реже – поджелудочная железа (ДК=1,1), тогда как при БК – глаза (ДК=-5), суставы (ДК=-4) и кожа (ДК=-2,3).

Интересно, что анемия легкой степени тяжести имеет ДК «+2,7», а средней степени тяжести – «-5,5». При ЯК снижение уровня гемоглобина возникает в основном за счет потери крови во время дефекации, тогда как при БК анемия возникает в результате множества причин, в большей степени – из-за дефицитных состояний, связанных с поражением тонкой кишки.

Признак консистенции кала коррелирует с симптомом кратности стула, имея при этом Инф, равную 0,9:

| Признак  | Градации признака                       | ДК   | Инф  |
|--|---|------|------|
| Первый симптом манифестации болезни              | Дизентериеподобное начало               | 7,9  | 11,1 |
|  | Диарея                                  | 6,2  |      |
|  | Гемоколит                               | 2,1  |      |
|  | Боль в животе                           | -7,8 |      |
|  | Похудание                               | -3,9 |      |
| Профиль стационара при первом обращении пациента | Температура                             | -6   | 5    |
|  | Инфекционный                            | 6    |      |
|  | Соматический                            | 1,5  |      |
| Абдоминальный болевой синдром                    | Хирургический                           | -6   | 2    |
|  | Легкий/умеренный, связан с дефекацией   | 8    |      |
|  | Средней степени, не связан с дефекацией | -0,5 |      |
| Кратность стула                                  | Интенсивный, не связан с дефекацией     | -3,3 | 1,7  |
|  | Более 6 р./сут                          | 8    |      |
|  | 4–6 р./сут                              | 4,7  |      |
|  | До 4 р./сут                             | -1,4 |      |
| СОЭ  | Запоры                                  | -5,4 | 1,6  |
|  | До 20 мм/ч                              | 4,6  |      |
|  | Норма                                   | -2,2 |      |
| Внекишечные проявления                           | Выше 20 мм/ч                            | -6   | 1,4  |
|  | Печень                                  | 5,2  |      |
|  | Почки                                   | 3,7  |      |
|  | Поджелудочная железа                    | 1,1  |      |
|  | Кожа                                    | -2,3 |      |
|  | Суставы                                 | -4   |      |
| Уровень гемоглобина                              | Глаза                                   | -5   | 1,0  |
|  | От 91 до 110 г/л                        | 2,7  |      |
|  | Норма                                   | -2,7 |      |
| Консистенция кала                                | Ниже 83 г/л                             | -5,5 | 0,9  |
|  | Жидкий                                  | 2,5  |      |
|  | Кашицеобразный                          | -1,2 |      |
| Фибриноген крови                                 | Оформлен                                | -5,2 | 0,8  |
|  | Норма                                   | 4,7  |      |
|  | Выше нормы                              | -1,5 |      |
| Кровь в кале                                     | До 10 мл                                | 2,7  | 0,6  |
|  | Более 10 мл                             | 1    |      |
|  | Прожилки                                | -0,1 |      |
|  | Отсутствует                             | -2,6 |      |

при БК чаще бывает оформленный кал (ДК=-5,2). Симптом гемоколита (Инф=0,6) имеет наиболее яркую картину при ЯК (ДК=2,7) и обусловлен, в первую очередь, тотальным эрозивно-язвенным поражением толстой кишки и наличием контактной кровоточивости слизистой.

Таким образом, анализируя клинико-лабораторные признаки болезни и складывая их ДК согласно снижающейся Инф, при достижении порога «+13» с достоверностью 95% можно говорить о ЯК, «-13» – о БК. Если тот или иной диагностический порог не достигнут, то диагноз только на основании клинико-лабораторных данных остается сомнительным и требует уточнения другими методами. Общая Инф дифференциально-диагностической таблицы на этом этапе составляет 26,1.

Следующим этапом диагностики является **специализированный стационар**, где врач может оценить та-

| Признак  | Градации признака                                 | ДК | Инф |
|--|---|----|-----|
| Просвет кишки                                    | В виде трубы                                      | 8  | 10  |
|  | Стриктура   | -8 |     |
| Дефекты СО кишки                                 | Эрозивно-язвенные поля                            | 8  | 9,2 |
|  | Язва неправильной формы                           | 5  |     |
|  | Множественные эрозии                              | 4  |     |
|  | Язва округлой формы                               | 3  |     |
|  | Рецидивирующая анальная трещина                   | -5 |     |
|  | Слизистая по типу «булыжной мостовой»             | -6 |     |
|  | Язва линейной формы                               | -7 |     |
| Контактная кровоточивость слизистой              | Афтоидные язвы                                    | -8 | 7,9 |
|  | Присутствует                                      | 9  |     |
| Гаустры  | Отсутствует                                       | -8 | 7,5 |
|  | Уменьшенные или отсутствуют                       | 8  |     |
| Локализация воспалительного процесса             | Нормальные  | -8 | 3,8 |
|  | Тотальное поражение толстой кишки                 | 7  |     |
|  | Поражение верхних отделов пищеварительного тракта | -8 |     |
|  | Терминальный отдел подвздошной кишки              | -7 |     |
|  | Сегментарный характер поражения толстой кишки     | -8 |     |
|  | Анус и анальный канал                             | -9 |     |
| СО толстой кишки                                 | Зернистая   | 8  | 3,5 |
|  | Гиперемированная                                  | 3  |     |
|  | Застойная   | 1  |     |
|  | Нормальная  | -8 |     |
| Сосудистый рисунок                               | Размытый или отсутствует                          | 2  | 2,5 |
|  | Нормальный  | -6 |     |
| Слизистая терминального отдела подвздошной кишки | «Колонизация» подвздошной кишки                   | 9  | 2   |
|  | Дефекты слизистой                                 | -8 |     |



кие результаты инструментального обследования, как эндоскопическое исследование (колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, видеокапсульная эндоскопия), эхографию кишечника. Данные эндоскопического исследования ЖКТ представлены в виде дифференциально-диагностической таблицы 2. Наиболее важным в плане дифференциальной диагностики является признак, характеризующий внешний вид толстой кишки при колоноскопии, с Инф, равной 10. При условии наличия стриктуры просвета ДК равен «-8» в пользу БК, если отмечается сглаженность гаустр и сфинктеров, а толстая кишка принимает вид трубы, этот признак свидетельствует о ЯК с ДК «8».

Следующим по значимости признаком является характеристика дефектов слизистой оболочки (СО). Наличие эрозий, поверхностных язв и эрозивно-язвенных полей с разным уровнем ДК свидетельствует о ЯК; язвы линейной формы, пересекающие гаустры, афтоидного типа, чередование язв и выбухания слизистой по типу «бульжной мостовой» – в пользу БК. Наличие или отсутствие контактной кровоточивости СО толстой кишки – важная характеристика для дифференциальной диагностики ВЗК (Инф=7,9). При положительном ответе ДК составляет «9» в пользу ЯК, при отрицательном – «-8» в пользу БК.

Локализация воспалительного процесса (Инф=7,5) может быть оценена по данным колоноскопии, эзофагогастродуоденоскопии, видеокапсульной эндоскопии и во многом определяет нозологическую форму ВЗК. Известно, что ЯК – это поражение толстой кишки, а при БК в воспалительный процесс может вовлекаться любой отдел ЖКТ – от языка до ануса. Тотальное поражение толстой кишки свидетельствует с большей долей вероятности о ЯК (ДК=7); поражение ануса и анального канала (ДК=-9), верхнего отдела пищеварительного тракта (ДК=-8), терминального отдела подвздошной кишки (ДК=-7), сегментарность поражения (ДК=-8) – с большей вероятностью о БК.

Таким образом, суммируя эндоскопические признаки по принципу от наиболее информативного к менее значимому, при достижении суммы «+13» с вероятностью 95% диагностируется ЯК, «-13» – БК. Полученный промежуточный вариант не позволяет отнести ВЗК к определенной нозологии и требует дальнейшей дополнительной информации. Общая Инф эндоскопической дифференциально-диагностической таблицы составляет 46,4, что значительно выше Инф аналогичной таблицы, основанной на клинических данных.

Эндоскопическое исследование позволяет оценить СО кишечника изнутри, однако в связи с тем, что БК поражает всю стенку кишки, для дифференциальной диагностики ВЗК очень важным методом является УЗИ (табл. 3).

Таблица по данным УЗИ толстой кишки позволяет оценить такие характеристики, как наличие или отсутствие стриктуры (Инф=11) не только по сужению просвета, что может возникнуть рефлекторно или в ответ на воспаление, но и по наличию престенотического расширения, изменению структуры кишечной стенки.

ДК в этом случае составляет «-10» в пользу БК. По УЗИ также можно судить о протяженности процесса (Инф=9), при этом сегментарность поражения свидетельствует в пользу БК (ДК=-8). Этот метод позволяет определить распространение имеющихся язв (Инф=8,8), при глубоко проникающих дефектах ДК составляет «-7,5».

Дополнительным и также высокоинформативным ультразвуковым признаком является характеристика кишечной стенки (Инф=8), которую другим методом оценить трудно. При ЯК ввиду непрерывного тотального поражения толстой кишки утолщение стенки циркулярное (ДК=7), тогда как при БК – ассиметричное ввиду локальности процесса (ДК=-7). Из-за особенностей воспалительного процесса при этих двух нозологических формах также отличается и протяженность сужения кишки при его наличии (Инф=7,7). При ЯК у детей чаще всего воспалительный процесс имеет равномерное распространение и визуализируется на значительном протяжении (ДК=7,5), при БК – сегментарный (ДК=-7,5). Кроме того, при помощи УЗИ можно оценить и характер

**Таблица 3. Информативность и диагностическая значимость эхографических признаков ЯК и БК у детей**

| Признак   | Градация признака                                 | ДК   | Инф |
|---|---|------|-----|
| Просвет кишки   | Равномерное сужение                               | 5    | 11  |
|   | Стриктура   | -10  |     |
| Эрозивно-язвенный процесс                                   | Непрерывный, сливные эрозивно-язвенные поля       | 8    | 9   |
|   | Сегментарный, чередующийся с неизменной слизистой | -8   |     |
| Язвенные дефекты  | Неглубокие  | 7,5  | 8,8 |
|   | Редкие, в виде глубоких трещин                    | -7,5 |     |
| Характер утолщения стенки                                   | Циркулярное                                       | 7    | 8   |
|   | Ассиметричное                                     | -7   |     |
| Распространение патологического процесса                    | Равномерное на значительном протяжении            | 7,5  | 7,7 |
|   | Локальное   | -7,5 |     |
| Характер СО   | Мелкозернистый, иногда с псевдополипами           | 5    | 3,5 |
|   | Крупнозернистый (вид «бульжной мостовой»)         | -5   |     |
| Толщина стенки  | От 4 до 10 мм                                     | 2,3  | 2   |
|   | От 4 и более 10 мм                                | -2,3 |     |
| Укорочение толстой кишки                                    | Типично   | 2    | 1,7 |
|   | Не характерно                                     | -2   |     |
| Наружный контур толстой кишки                               | Не изменен  | 1,1  | 1,5 |
|   | Изменен   | -1,1 |     |
| Регионарные лимфатические узлы                              | Не увеличены                                      | 1    | 1,0 |
|   | Увеличены   | -1   |     |
| Гиперэхогенная инфильтрация по брыжейке вокруг стенки кишки | Нет   | 1    | 0,8 |
|   | Да  | -1   |     |
| Симптом ригидности стенки                                   | Не выражен  | 0,8  | 0,7 |
|   | Выражен   | -0,8 |     |

слизистой по внутреннему контуру, измерить толщину стенки, а также, что немаловажно, описать состояние серозной оболочки по наружному контуру кишки, охарактеризовать регионарные лимфатические узлы и близлежащую брыжейку.

Таким образом, суммировав полученные ДК, можно с вероятностью 95% судить о наличии у пациента ЯК или БК. При сомнительном результате ( $>-13 < 13$ ) необходимо дальнейшее обследование. Общая Инф таблицы дифференциальной диагностики, основанной на ульт-

развуковых признаках, выше таковой по данным эндоскопического исследования и составляет 55,7.

Следующий этап диагностики – интерпретация биопсийного материала, полученного при колоноскопии. Диагноз любого ВЗК невозможен без морфологического исследования (табл. 4). Трудность морфологической верификации БК заключается в том, что при взятии биопсийного материала в щипцы попадает лишь СО кишки, а, как известно, воспалительный процесс при этой нозологии может локализоваться по всей толщине стенки. Тем не менее дифференциальная оценка гистологических срезов очень важна ввиду того, что изменения на клеточном уровне предшествуют эндоскопическим, ультразвуковым и клиническим проявлениям болезни.

Из таблицы 4, в которой представлены результаты оценки Инф и диагностической значимости морфологических признаков, ясно, что наибольшей Инф в постановке диагноза является состояние микроциркуляторного русла (Инф=9,6). Если при БК обнаруживается деструктивный васкулит с наличием перикапиллярного склероза (ДК=-9), то при ЯК поражение сосудов ограничивается их дилатацией, стазом кровотока, повышенной проницаемостью и диапедезом форменных элементов в СО (ДК=6,2). Язвенные дефекты, характерные для ВЗК, имеют разную морфологическую характеристику (Инф=9): при БК можно наблюдать щелевидные язвы, глубоко проникающие через всю СО (ДК=-8), тогда как при ЯК – поверхностные эрозивные и язвенные дефекты, не распространяющиеся глубже мышечной пластинки (ДК=6).

Следующий по значимости дифференциально-диагностический признак – это состояние собственной пластинки (СП) СО (Инф=8,9). В результате поражения сосудов и выхода форменных элементов крови изменяется состояние окружающих тканей, в частности, происходит инфильтрация СП СО. Вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки при ЯК в ней выявляется высокая клеточная плотность, максимально под эпителием, преимущественно за счет эозинофилов, формируются очаги фиброза (ДК=8). При БК из-за фибриноидного набухания и некроза сосудов плотность инфильтрации СП СО невысокая, сосредоточена в глубоком отделе у основания крипт (ДК=-7) и представлена, в отличие от ЯК, преимущественно макрофагами (Инф=5,5; ДК=-4).

Наибольшему повреждению при ЯК подвергается поверхностный эпителий (Инф=8,4): в результате высокой клеточной плотности и лизирующего действия инфильтрата возникает нарушение эпителиально-стромальных взаимодействий и происходит его отторжение, что констатируется наличием эпителиальных аркад вне связи с экстрацеллюлярным матриксом. В результате происходит его гиперрегенераторное разрастание в виде микрополипов, он становится мономерным (т. е. теряется его функциональность) (ДК=7,8). При БК в поверхностном эпителии выраженного деструктивного процесса не наблюдается. Имеет место снижение его высоты, а над местами скопления лимфоидной ткани в СП СО – микроэрозии (ДК=-8).

**Таблица 4. Информативность и диагностическая значимость морфологических признаков ЯК и БК толстой кишки у детей**

| Морфологический признак          | Градация признака   | ДК   | Инф |
|----------------------------------|---|------|-----|
| Микроциркуляторное русло         | Полнокровие, вазоэктазии, стаз, лейкодиapedез   | 6,2  | 9,6 |
|                                  | Деструктивный васкулит, перикапиллярный склероз   | -9   |     |
| Характеристика язвенных дефектов | Поверхностные дефекты СО  | 6    | 9   |
|                                  | Щелевидные язвы   | -8   |     |
| СП СО                            | Равномерная или неравномерная инфильтрация $S_{max}$ под эпителием, высокая клеточная плотность, фокусы фиброза | 8    | 8,9 |
|                                  | Неравномерная инфильтрация $S_{max}$ в глубоком отделе, невысокая клеточная плотность                           | -7   |     |
| Поверхностный эпителий           | Эпителиальные аркады мономорфного эпителия, микрополиповидные образования                                       | 7,8  | 8,4 |
|                                  | Уплотнен, микроэрозии над л/у   | -8   |     |
| Инфильтрация эпителия            | Преимущественно эозинофилами, микроабсцессы из эозинофилов  | 6,4  | 6,9 |
|                                  | Преимущественно лимфоцитами   | -7   |     |
| Крипт-абсцессы                   | Есть  | 6    | 6,3 |
|                                  | Нет   | -6   |     |
| Состав инфильтрата СП СО         | Лимфоциты, плазмоциты, эозинофильные гранулемы, макрофаги   | 5    | 5,5 |
|                                  | Лимфоциты, плазмоциты, макрофаги, эозинофильные гранулемы   | -4   |     |
| Конфигурация крипт               | Деформация  | 6    | 4,8 |
|                                  | Сохранена   | -4,4 |     |
| Базальная мембрана               | Разрыхлена, участки склероза  | 4,0  | 4,3 |
|                                  | Фрагментирована   | -5   |     |
| Крипта в крипте                  | Есть  | 3,4  | 2,8 |
|                                  | Нет   | -7,9 |     |

Крипт-абсцессы – один из наиболее известных морфологических признаков, патогномоничных для ЯК (Инф=6,3), однако их наличие без других показателей не всегда свидетельствует о ЯК. При БК крипт-абсцессы также могут быть, однако их присутствие не сопровождается изменением конфигурации самих крипт (Инф=4,8).

Общая Инф морфологической таблицы составляет 68,2 – это самый высокий показатель из всех вышеопределенных.

Таким образом, на I амбулаторно-поликлиническом этапе наиболее информативными для диагностики ЯК оказались следующие признаки: дизентериеподобное начало болезни (ДК=7,9); первое обращение в стационар инфекционного профиля (ДК=6); болевой синдром, связанный с дефекацией (ДК=8); значительное увеличение частоты стула (ДК=8); умеренное повышение СОЭ (ДК=4,6); поражение печени как внекишечное проявление болезни (ДК=5,2); анемия легкой степени тяжести (ДК=2,7); жидкий стул (ДК=2,5); выраженный гемоколит (ДК=2,7).

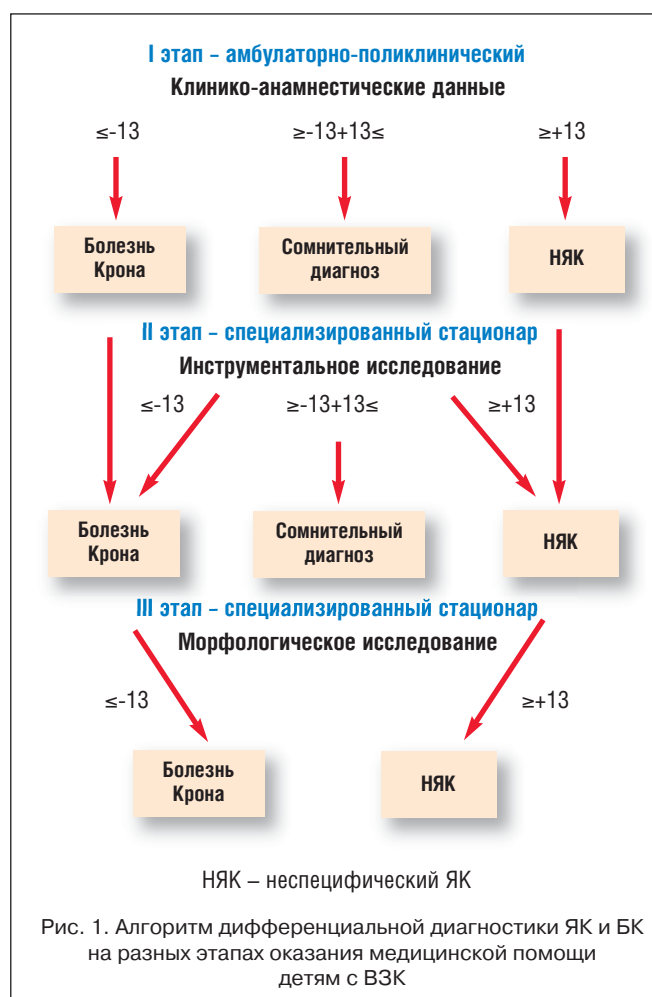
В пользу БК свидетельствуют следующие признаки: манифестация заболевания абдоминальными болями (ДК=-7,8); первое обращение за помощью к хирургам для исключения острого живота (ДК=-6); интенсивный болевой синдром (ДК=-3,3); отсутствие увеличения кратности стула (ДК=-5,4); значительное ускорение СОЭ (ДК=-6); поражение глаз как внекишечное проявление болезни (ДК=-5); анемия средней степени тяжести (ДК=-5,5); оформленный стул (ДК=-5,2); отсутствие крови в кале (ДК=-2,6); повышение уровня фибриногена крови (ПК=-1,5).

На II этапе инструментального обследования наиболее информативными эндоскопическими признаками для ЯК оказались следующие: просвет толстой кишки в виде трубы (ДК=8); наличие эрозивно-язвенных полей (ДК=8); контактная кровоточивость слизистой (ДК=9); уменьшение гаустрации (ДК=8); тотальное поражение толстой кишки (ДК=7); зернистость СО (ДК=8); размытость сосудистого рисунка (ДК=2); изменение рельефа подвздошной кишки по типу толстокишечного (ДК=9). Эндоскопические признаки, свойственные БК: наличие стриктуры (ДК=-8), афтоидных язв (ДК=-8); отсутствие контактной кровоточивости (ДК=-8); неизменные гаустры (ДК=-8); сегментарность поражения (ДК=-8) с обнаружением участков нормальной слизистой (ДК=-8) и правильного сосудистого рисунка (ДК=-6); дефекты слизистой терминального отдела подвздошной кишки (ДК=-8).

При проведении ультразвукового обследования толстой кишки признаками, характерными для ЯК, были: отсутствие стриктур (ДК=5); сливающиеся эрозивно-язвенные поля (ДК=8); неглубокие язвенные дефекты (ДК=7,5); циркулярное утолщение стенки (ДК=7), сужение просвета кишки, при его наличии, равномерное на значительном протяжении (ДК=7,5); мелкозернистый рельеф слизистой (ДК=5); незначительное увеличение толщины стенки (ДК=2,3); укорочение толстой кишки (ДК=2); неизменный наружный ее контур

(ДК=1,1); отсутствие визуализации регионарных лимфатических узлов (ДК=1) и гиперэхогенной инфильтрации брыжейки (ДК=1); невыраженность симптома ригидности стенки (ДК=0,8). Ультразвуковые данные, свидетельствующие о БК: наличие стриктур (ДК=-10); сегментарность поражения (ДК=-8); глубокие язвы-трещины (ДК=-7,5); асимметричное утолщение стенки (ДК=-7); локальное сужение просвета кишки (ДК=-7,5); крупнозернистый рельеф слизистой по типу «булыжной мостовой» (ДК=-5); значительное утолщение стенки (ДК=-2,3); отсутствие укорочения толстой кишки (ДК=-2); изменение наружного контура стенки (ДК=-1,1); визуализация увеличенных регионарных лимфатических узлов (ДК=-1); гиперэхогенная инфильтрация брыжейки (ДК=-1); симптом ригидности стенки (ДК=-0,8).

По результатам гистологического исследования выявлены следующие признаки, характерные для ЯК: полнокровие сосудов, вазоэктазии, лейкоцитапедез (ДК=6,2); поверхностные дефекты СО (ДК=6); инфильтрация СП СО максимально под эпителием с высокой клеточной плотностью (ДК=8); наличие эпителиальных аркад мономерного эпителия, микрополиповидных разрастаний (ДК=7,8); инфильтрация эпителия преимущественно эозинофильными гранулоцитами (ДК=6,4); наличие крипт-абсцессов (ДК=6); деформация крипт (ДК=6); разрыхление базальной мембраны (ДК=4). При БК наиболее информативными морфологическими





признаками были: деструктивный васкулит (ДК=-9); максимальная плотность инфильтрата СП СО в глубоком отделе (ДК=-7); уплощение эпителия, наличие микроэрозий над лимфоидными узелками (ДК=-8); преимущественная инфильтрация эпителия лимфоцитами (ДК=-7); отсутствие крипт-абсцессов (ДК=-6) и деформации крипт (ДК=-4,4); фрагментированность базальной мембраны (ДК=-5).

Алгоритм дифференциальной диагностики ЯК и БК отображен на рисунке 1.

Если не удается поставить диагноз по клинико-лабораторным признакам, результатам инструментального обследования, окончательное заключение можно получить, основываясь на данных морфологического анализа, Инф которых наиболее высока. В зависимости от диагноза, который будет установлен в результате последовательной процедуры, будет определяться тактика ведения пациента.

При БК необходимо проведение дополнительного обследования для исключения очагов поражения в тонкой кишке: видеокапсульной эндоскопии, рентгеноскопии с проходящим барием, двухбаллонной эндоскопии. Лечебная тактика при этом заболевании отличается тем, что препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) назначаются лишь при легких формах. При тонкокишечной локализации процесса препаратом выбора является месалазин с постепенным высвобождением действующего вещества, начиная с двенадцатиперстной кишки. В отличие от ЯК при БК применение гормонов и цитостатиков целесообразно уже при средней степени тяжести заболевания, а при отсутствии эффекта от них назначается антицитокиновая терапия как альтернатива хирургическому лечению и эффективный способ заживления слизистой. Введение инфликсимаба проводится на фоне приема цитостатиков с целью предотвращения выработки антител к препарату и снижения чувствительности к нему. Хирургический подход при БК является щадящим из-за большой вероятности послеоперационных рецидивов (до 60%): операцию проводят только при развитии осложнений (стеноз, свищи) с удалением пораженного участка в пределах здоровых тканей.

При ЯК в зависимости от тяжести тактика ведения пациентов следующая: назначаются препараты 5-АСК как в качестве лечебного курса, так и для поддержания ремиссии. При тяжелом заболевании необходимо совместное ведение ребенка с хирургами для определения необходимости гормональной терапии, учитывая ее нежелательное назначение в случае хирургического вмешательства. При отсутствии эффекта от кортикостероидов показано применение антицитокиновой тера-

пии. Оперативное лечение при ЯК проводится как по экстренным показаниям (кровотечение, дилатация толстой кишки, перфорация), так и при отсутствии эффекта от терапии. В отличие от БК при ЯК целесообразна радикальная операция – колэктомия.

### Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. 527 с.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада, 2002. 128 с.
3. Рачкова Н.С., Хавкин А.И. Воспалительные заболевания кишечника. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения // *Детская гастроэнтерология и нутрициология*. 2006. Т. 14. № 3. С. 154–159.
4. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004. 88 с.
5. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S. et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis // *J. Crohns Colitis*. 2008. Vol. 2. P. 1–23.
6. Griffiths A.M., Hugot J.P. Crohn's disease // *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. 2004. P. 789–824.
7. Kornbluth A., Sachar D. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis Practice Guidelines in Adults American College of Gastroenterology // *Am. J. Gastroenterology*. 2010. Vol. 105. P. 501–523.
8. Беренс Р., Будерус Ш. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков. Dr. Falk Pharma GmbH, 2005. 48 с.
9. Шумилов П.В. Патогенетические факторы развития и течения болезни Крона и неспецифического язвенного колита у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 50 с.
10. Федулова Э.Н., Гордеев А.С., Тутина О.А., Лебедев А.В. Способ дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей. Патент № 2366956 РФ, МПК G01N 33/52. Нижегородский НИИ гастроэнтерологии Росмедтехнологий. № 2007126007/15. Заяв. 09.07.2007. Опубли. 10.09.2009. Бюл. № 25.
11. Федулова Э.Н., Шабунина Е.И., Гордеев А.С., Лебедев А.В. Новый подход к дифференциальной диагностике болезни Крона и язвенного колита у детей // *Вестник Северо-Западного государственного университета им. И.И. Мечникова*. 2013. № 1. С. 84–87.
12. Reese G.E., Constantinides V.A., Simillis C. et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol*. 2006. Vol. 101. P. 2410–2422.
13. De Bie C.I., Burderus S., Sandhu B.K. et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 54. P. 374–380.
14. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. М.: Медицина, 2007. 184 с.
15. Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Водилова О.В. Болезнь Крона у детей: принципы диагностики и лечения / М.: МЕДпресс-информ. 2008. 96 с.
16. Федулова Э.Н., Гордеев А.С., Федорова О.В., Коркотавили Л.В., Тутина О.А. Использование математической модели инфракрасной спектроскопии сыворотки крови в дифференциальной диагностике язвенного колита и болезни Крона у детей // *Вестник РАМН*. 2013. №12. С. 44–48.
17. Языкова А.Б., Коркотавили Л.В., Колесов С.А., Федулова Э.Н., Федорова О.В. Применение математического и статистического подхода при изучении отдельных метаболитов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: построение модели полиномиальной регрессии // *Врач-аспирант*. 2012. № 3-4 (52). С. 563–571.
18. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1990. 296 с.

# Антигистаминные препараты в клинической практике

Профессор В.А. Ревякина

ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва

**В** настоящее время отмечается высокая распространенность аллергических заболеваний, которая растет с катастрофической быстротой во всем мире [1]. Для эффективной терапии этих заболеваний используется широкий круг лекарственных средств (ЛС), среди которых особое место занимают антигистаминные препараты.

История создания и применения антигистаминных препаратов начинается с 1930-х гг., а гистамин (один из важнейших медиаторов аллергии, ответственный за многообразие функций физиологических и патологических реакций) А. Windaus и W. Vogt синтезировали еще в 1907 г. Гистамин обладает разнообразным спектром биологической активности, которая реализуется путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. В тканях гистамин синтезируется тучными клетками, а в крови – базофилами. Гистамин обнаружен в тромбоцитах, слизистой оболочке желудка, эндотелиальных клетках и нейронах головного мозга.

Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет разнообразие клинических проявлений, связанных с его высвобождением из тучных клеток и базофилов. Так, со стороны кожи такие проявления – чувство зуда, отек, гиперемия, различные кожные сыпи; в верхних и нижних дыхательных путях – отек слизистой оболочки носа, гиперсекреция слизи в носу и бронхах, бронхоспазм, в ЖКТ – кишечные колики, усиление продукции пепсина и соляной кислоты в желудке, избыточное образование слизи, в сердечно-сосудистой системе – падение АД, нарушение сердечного ритма [2].

С учетом важнейшей роли гистамина в механизмах аллергических реакций и связанных с ним большинства симптомов аллергических заболеваний в качестве противоаллергических ЛС используются антигистаминные препараты. Этот класс лекарственных препаратов избирательно блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы. Первый антигистаминный препарат был внедрен в клиническую практику терапии аллергических заболеваний в 1942 г. С этого времени список данных средств постоянно пополняется, синтезируются новые соединения блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов.

В последние годы они нашли широкое применение в фармакотерапии не только аллергических заболеваний. Эти препараты используются в терапии псевдоаллергических реакций, комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей-атопиков, при вве-

дении рентгеноконтрастных средств, переливании крови и кровезаменителей, в терапии острых состояний аллергии и особенно анафилаксии. В некоторых случаях антигистаминные препараты применяются для профилактики побочных эффектов вакцинации.

Несмотря на столь длительный опыт и широкое использование данных препаратов в клинической практике, постоянно возникает ряд вопросов, касающихся их применения, что возобновляет интерес к ним.

Антигистаминные препараты (антагонисты  $H_1$ -рецепторов) представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь (как и в молекуле гистамина) замещенного этиламина, обеспечивающую противогистаминовую активность. Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам, в качестве которых могут выступать пиридин, пиперидин, пирролидин, пиперазин, фенотиазин, имидазол. Присоединение боковой цепи осуществляется через «соединительный» атом (X) азота, углерода или кислорода. В отличие от гистамина атом азота в группе этиамина является двузамещенным (R1 и R2) [2].

Одним из важнейших вопросов, касающихся антигистаминных препаратов, является их классификация, предложенная Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСI, 2003). По этой классификации все антигистаминные препараты делятся на препараты «старого» и «нового» поколения. Следует заметить, что данное деление не вполне корректно, поскольку у большинства врачей создается мнение, что «старое» хуже «нового». На самом деле не существует «плохих» или «хороших» антигистаминных препаратов. Они различны по механизмам действия, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, а выбор врачом наиболее подходящего препарата для пациента определяется конкретной клинической ситуацией, его знаниями характеристики препарата и опытом применения.

В клинической практике по-прежнему используются термины «антигистаминные препараты 1-го поколения» и «антигистаминные препараты 2-го поколения». В основе такого деления лежит их способность вызывать седативный эффект. Препараты 1-го поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндоген-



ного гистамина. Седативный эффект может варьировать от легкой сонливости до глубокого сна.

Антигистаминные препараты 1-го поколения («старые») в настоящее время занимают прочные позиции в аллергологической практике, особенно в педиатрии и гериатрии [3]. Наличие инъекционных форм данных ЛС делает их незаменимыми в острых и неотложных ситуациях. Дополнительный антихолинергический эффект хлоропирамина значительно уменьшает зуд и кожные высыпания при atopическом дерматите у детей, уменьшает объем назальной секреции и купирует чихание при острых респираторных вирусных инфекциях. Терапевтический эффект антигистаминных препаратов 1-го поколения при чихании в значительной мере может быть обусловлен блокадой  $H_1$  и мускариновых рецепторов. Более того, стоимость антигистаминных средств 1-го поколения ниже, чем препаратов 2-го поколения.

**Преимуществами антигистаминных препаратов 1-го поколения являются:** длительный опыт (в течение 70 лет) применения, хорошая изученность, возможность их использования у детей грудного возраста в соответствующих дозах, при острых аллергических реакциях на пищевые продукты, ЛС, укусы насекомых, при проведении премедикации в хирургической практике. Эти препараты остаются ЛС широкого клинического применения благодаря относительно низкой стоимости.

Одним из ярких представителей  $H_1$ -антагонистов 1-го поколения является **Супрастин** (хлоропирамин) – производное этилендиамина, блокатор  $H_1$ -рецепторов

гистамина с периферической холиноблокирующей активностью. Супрастин быстро устраняет острые проявления аллергии, действует продолжительно, обладает хорошим профилем безопасности. Препарат особенно эффективен при кожных проявлениях аллергии, он купирует выраженный кожный зуд, что уменьшает вероятность усиления сосудистого отека, а также риск присоединения вторичной бактериальной инфекции, возникающей при расчесывании больным кожных покровов. Супрастин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Оказывает умеренное седативное и выраженное противозудное действие. Обладает противорвотным эффектом, периферической антихолинергической активностью, умеренными спазмолитическими свойствами.

**Режим дозирования:** назначают внутрь, в/м и в/в. Внутрь взрослым назначают по 25 мг (1 таблетка) 3–4 р./сут (75–100 мг/сут). Дозировка препарата для приема внутрь детям представлена в таблице 1.

Парентерально препарат следует вводить в/м. В/в введение используют только в острых тяжелых случаях под контролем врача.

Взрослым препарат вводят в/м по 20–40 мг (1–2 ампулы)/сут.

**Детям в/м препарат назначают в следующих дозах:**

- от 1 до 12 мес. – 1/4 ампулы (5 мг);
- от 1 до 6 лет – 1/2 ампулы (10 мг);
- от 6 до 14 лет – 0,5–1 ампула (10–20 мг).

Реклама

# НАРОД ВЫБИРАЕТ НАДЕЖНЫЙ, ПРОВЕРЕННЫЙ ВРЕМЕНЕМ<sup>12</sup> Супрастин<sup>®</sup>



## Аллергия исчезает на глазах!

Супрастин<sup>®</sup> воздействует на механизмы аллергии, помогая устранить ее основные симптомы за считанные минуты.<sup>3</sup>



ТОВАР ГОДА – 2012 В НОМИНАЦИИ  
АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

1. <http://www.tovargoda.info/>; дата последнего посещения 25.03.2013.  
2. «Народ выбирает Супрастин», Да Сигна 2013;(4):40–41.  
3. Инструкция по применению.



Побочные эффекты возникают, как правило, крайне редко, носят временный характер и проходят после отмены препарата.

Многолетний опыт применения Супрастина у детей с атопическим дерматитом и острой крапивницей дает основание утверждать, что он является препаратом первого выбора при этих заболеваниях. Супрастин эффективно купирует зуд кожных покровов и проявления острой крапивницы и ангиоотека. На фоне использования Супрастина в возрастной дозировке в течение

10–14 дней отмечается уменьшение или исчезновение кожных проявлений атопического дерматита и острой крапивницы, возникает обратное развитие ангиоотека. Рецидивов элементов сыпи и ангиоотека на фоне приема Супрастина не отмечено ни у одного наблюдаемого нами ребенка. Зафиксирована хорошая переносимость препарата.

Таким образом, при наличии столь широкого круга антигистаминных препаратов врач имеет возможность выбирать ЛС в зависимости от возраста пациента, конкретной клинической ситуации, диагноза. Антигистаминные препараты 1-го поколения остаются неотъемлемой частью комплексного лечения аллергических заболеваний у детей и взрослых.

**Литература**

1. Аллергические заболевания и окружающая среда / под ред. О.К. Нетребенко и В.А. Ревякиной. М., 2007.
2. Гушин И.С. Антигистаминные препараты. Пособие для врачей. М.: Авентис Фарма, 2000. 55 с.
3. Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // Рос. аллергологический журнал. 2009. № 1. С. 1–7.

| Возраст         | Разовая доза           | Частота приема  |
|-----------------|------------------------|---|
| от 1 до 12 мес. | 1/4 таблетки (6,25 мг) | 2–3 р./сут<br>(в растертом до порошка виде вместе с детским питанием) |
| от 1 до 6 лет   | 1/4 таблетки (6,25 мг) | 3 р./сут  |
|                 | 1/2 таблетки (12,5 мг) | 2 р./сут  |
| от 6 до 14 лет  | 1/2 таблетки (12,5 мг) | 2–3 р./сут  |

# www.RMJ.ru

The screenshot shows the homepage of the journal's website. At the top, there is a navigation bar with links for 'Главная', 'Подписка', 'Контакты', 'Форум', 'Карта номеров', and 'Карта сайта'. A search bar is located on the right side. The main content area features a sidebar on the left with a menu of categories like 'Текущий номер', 'Номера 2010 года', and 'Архив журналов'. The central part of the page displays the current issue information: '02 октября 2013 г., № 23'. Two featured articles are shown: 'Акушерство. Гинекология' and '№ 24, 2013. Педиатрия'. Below these is a subscription form with fields for name, email, and a code. The footer contains contact information, copyright details, and a list of other resources.

# Реактивные артриты – подходы к диагностике

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, ЦКБ № 1 ОАО «РЖД», Москва

К.м.н. И.Ф. Кроткова, к.м.н. Е.Ю. Эбзеева

Острые артриты, связанные с инфекциями организма, условно можно разделить на 2 группы: инфекционные артриты и реактивные артриты (РеА). Принципиально эти заболевания отличаются друг от друга наличием или отсутствием инфекции в полости сустава. Если при инфекционных артритах бактериальный агент проникает в полость сустава гематогенным или лимфогенным путем, то при РеА жизнеспособных микроорганизмов в полости сустава найти не удается. Термин «реактивный артрит» появился в 1969 г., когда P. Ahvonen, S. Sievers и K. Aho описали артрит, развившийся у больного с иерсиниозной инфекцией и характеризовавшийся развитием «стерильного» синовита. К РеА стали относить все артриты, хронологически связанные с какой-либо инфекцией, при этом в синовиальной жидкости пораженных суставов микроорганизмы не выявлялись. Связь артрита с предшествующей инфекцией подтверждается путем тщательного сбора анамнеза, клиническими проявлениями артрита, определением возбудителя, а также обнаружением высоких титров антител к нему в крови. Участие инфекции в реализации РеА находит свое подтверждение в выявлении антител к хламидийной и кишечной инфекции, частом обнаружении воспалительных изменений в кишечнике или урогенитальной сфере, их связи с обострением или хронизацией суставного процесса, а также в положительном эффекте антибиотиков в лечении артрита.

Предрасполагающим фактором развития РеА является HLA-B27, который выявляется у 50–70% больных. Имеются сведения о том, что HLA-B27 повышает восприимчивость организма к артритогенным микробам и определяет характер течения заболевания. Существует несколько гипотез, объясняющих патогенетическую роль HLA-B27 в развитии РеА. HLA-B27 является рецептором для микробов и способствует их диссеминации в различные ткани организма; РеА участвует в клеточных реакциях, связывая пептиды микробных клеток, и представляет их цитотоксическим Т-лимфоцитам. Между пептидами микробов, пептидами HLA-B27 и тканями организма имеются общие перекрестно-реагирующие антигены, в результате чего иммунный ответ направлен против как внешнего агента, так и собственных тканей. HLA-B27 – антигенпрезентирующая молекула, способная представлять артритогенные пептиды цитотоксическим CD8 Т-лимфоцитам. Объектом лизиса при этом, вероятно, являются хондроциты, локализуемые как в хрящевой ткани, так и в энтезисах, где также развивается воспалительный процесс. По мнению Y. Sobao et al. (1999), для некоторых бактерий (*Yersinia*, *Salmonella*) наличие HLA-B27 является фактором, суще-

ственно облегчающим их инвазию в клетки синовиальной оболочки.

РеА входит в группу серонегативных спондилоартритов и отвечает критериям Европейской группы по изучению спондилоартритов (ESSG). **Наиболее характерные признаки РеА:**

1. Дебют болезни – до 30–40 лет.
2. Наличие хронологической связи артрита с предшествующей инфекцией кишечника (диарея), урогенитальной инфекцией, конъюнктивитом.
3. Острое начало заболевания.
4. Ограниченное число пораженных суставов (моно-олигоартрит).
5. Асимметричность поражения осевого скелета и суставов.
6. Вовлечение сухожильно-связочного аппарата.
7. Наличие признаков системного воспаления (кожа, слизистые оболочки, внутренние органы, глаза).
8. Серонегативность по ревматоидному фактору.
9. Бактериологическое или серологическое доказательство инфекции.
10. Наличие случаев серонегативных спондилоартропатий в семье или положительный HLA-B27.
11. Относительно доброкачественное течение заболевания с полным обратным развитием воспаления, но не исключены рецидивы и хронизация патологического процесса.

Приводим клинический случай наблюдения больного РеА.

**Пациент К., 36 лет**, находился на обследовании и лечении в кардиологическом отделении ЦКБ № 1 ОАО «РЖД». Причины госпитализации – артрит коленных суставов, лихорадка с ознобами и общее недомогание.

Из анамнеза известно, что впервые боли в левом коленном суставе появились в 2000 г. По поводу артрита левого коленного сустава больной был обследован в условиях стационара. Проводилась диагностическая артроскопия, выявлен синовит. Заключительный диагноз: РеА на фоне хламидийной инфекции. Больной длительно получал лечение антибиотиками, сульфасалазином с положительным эффектом. В последующие годы рецидива суставного синдрома не было, чувствовал себя вполне удовлетворительно. Медицинской документации, относящейся к тому периоду, представлено не было, вся информация – исключительно со слов пациента.

Из анамнеза известно, что с 14 лет страдает псориазом волосистой части головы и ногтей. Ухудшение состояния отметил с начала октября 2012 г., когда после возвращения из отпуска появились боли в правом верхнечелюстном суставе (не мог открывать рот и пережевывать пищу), тянущие боли в спине, уси-

ливающиеся при наклонах, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Несколько дней спустя температура тела повысилась до 39°C, возникла боль в правом коленном суставе с отеком, локальной гипертермией и уменьшением объема движений в нем. По поводу артрита коленного сустава лечился амбулаторно, получал антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) внутрь, в/м и местно в виде гелей и мазей. В связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения, появлением «летучих» суставных болей (правый лучевой сустав, левый тазобедренный, левый плечевой) и сохраняющейся лихорадкой госпитализирован в стационар.

**При поступлении** в стационар состояние средней тяжести, обусловленное 2 ведущими клиническими синдромами: суставным и интоксикационным. Суставной синдром представлен артритом коленных суставов, более выраженным справа, артралгиями в левом тазобедренном суставе. Интоксикационный синдром проявлялся эпизодами повышения температуры тела до 39°C, преимущественно во 2-й половине дня, с ознобами и общей слабостью.

**Объективный статус:** кожные покровы нормальной окраски и влажности. Коленные суставы увеличены в объеме, больше правый, гипертермия правого коленного сустава, отечность, ахиллобурсит и подошвенный фасциит слева.

Периферических отеков нет. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов не выслушивается, ЧД – 16/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумов нет, АД – 125 и 80 мм рт. ст., ЧСС – 96–100/мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул ежедневный, нормально оформленный.

При лабораторном исследовании установлено повышение неспецифических воспалительных тестов (лейкоциты – 15 тыс., СОЭ – 64 мм/ч, С-реактивный белок – 103,7 мг/л, фибриноген – 9,3 г/л) и иммуновоспалительных маркеров (циркулирующий иммунный комплекс – 0,20 Ед., IgG – 17,3, фибриноген – 9,5). С учетом выраженных явлений артрита, лихорадки, лейкоцитоза на начальном этапе диагностического поиска была проведена пункция правого коленного сустава с последующим изучением синовиальной жидкости, что позволило исключить гнойный характер процесса.

Это означало, что суставной процесс носит, скорее всего, иммуновоспалительный характер и требует проведения дифференциальной диагностики между серопозитивными артритами и серонегативными артропатиями.

Отрицательный ревматоидный фактор, отрицательный результат исследования крови на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду позволили исключить ревматоидный артрит.

В то же время обнаружение положительного HLA-B27, особенности клинической картины (асимметричные артриты средних суставов нижних конечностей) подтверждали наличие у больного серонегативной спондилоартропатии. В пользу данного диагноза свидетельствовали и имеющиеся у больного энтезиты, подошвенный фасциит, ахиллодония. При рентгенографии и МРТ костей таза выявлен асимметричный неэрозивный сакроилеит.

В первую очередь отрабатывались 2 диагностические версии: псориазическая артропатия (псориаз с 14 лет) и РеА. При последовательном изучении результатов серологических ис-

следований крови на микроорганизмы были получены положительные, диагностически значимые титры на иерсиниоз с увеличением титра антител в повторных исследованиях (антитела к возбудителю иерсиниоза, серотип O9 1:100–1:800–1:1600).

Клинические, рентгенологические, лабораторные, серологические данные соответствовали диагнозу РеА, что подтверждалось дополнительной информацией из анамнеза: во время отдыха на Кипре в начале октября у больного отмечалось в течение нескольких дней расстройство стула, которое он связал с погрешностями в диете.

С момента поступления в стационар больному проводилась противовоспалительная терапия НПВП: диклофенак в/м по 100 мг/сут.

При установлении окончательного диагноза (РеА) была назначена комбинированная антибактериальная терапия доксициклином 200 мг/сут и ципрофлоксацином 400 мг/сут.

В связи с высокой активностью иммуновоспалительного процесса препаратом базисной терапии был выбран сульфасалазин 2 г/сут.

На фоне терапии была отмечена явная положительная динамика: нормализовалась температура тела, уменьшились проявления суставного синдрома, в лабораторных показателях – регресс признаков активного инфекционного процесса в виде снижения титра антител к иерсиниям до 1:25. Больной был выписан с рекомендациями продолжить лечение в амбулаторных условиях, т. к. процесс лечения РеА предполагает длительное применение антибиотиков (до 30 дней) и иммуносупрессии (в данном случае сульфасалазина) не менее 6 мес. под тщательным контролем лабораторных показателей.

Основными направлениями лечения РеА являются эрадикация инфекционного агента в кишечнике или урогенитальном тракте и подавление воспалительного процесса в суставах и других органах. Санация очага инфекции представляет большие трудности, что связано с внутриклеточным персистированием микроорганизмов. Рациональная антибактериальная терапия предполагает использование оптимальных доз препаратов и их длительное (около 4 нед.) применение. Своевременное назначение антибиотиков при РеА укорачивает длительность суставной атаки и может предотвратить рецидив артрита.

Течение и исходы РеА тесно связаны с эволюцией очага инфекции и особенностями триггерного фактора. Согласно литературным данным, изучение длительного прогноза РеА, прослеженного на протяжении 10–20 лет, показало, что наиболее высокий процент выздоровления наблюдается при РеА иерсиниозной и сальмонеллезной природы, тогда как при хламидийном артрите выздоровление происходит у 30% больных, а при шигеллезном – только у 20%.

#### Литература

1. Ревматология. Национальное руководство / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова, акад. РАМН В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Ревматология. Клинические лекции / под ред. проф. В.В. Бадокина. М.: Литтерра, 2012.
3. Багирова Г.Г. Избранные лекции по ревматологии. М.: Медицина, 2008.
4. Секреты ревматологии / под ред. проф. В.Н. Хирмана. М.: Бино. СПб.: Невский диалект.



# Внебольничная пневмония у взрослых (рекомендации по лечению амбулаторных пациентов)

## Диагностический минимум обследования

Помимо сбора анамнеза и физического обследования диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз «внебольничная пневмония» (ВП) и решить вопрос о тяжести течения и необходимости госпитализации пациента. К ним относятся: рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях, общий анализ крови.

Диагноз ВП может быть установлен только на основании клинической картины заболевания и данных физического обследования без проведения рентгенологического исследования. Однако рентгенография грудной клетки целесообразна в плане оценки тяжести заболевания и для решения вопроса о госпитализации.

Рутинная микробиологическая диагностика ВП в амбулаторной практике недостаточно информативна и не оказывает существенного влияния на выбор антибактериального препарата (категория доказательств В).

## Выбор стартовой антибактериальной терапии

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у амбулаторных больных представлены в таблице 1. Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, выделяют 2 группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии (АБТ).

**В 1-ю группу** включены пациенты в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии. У этих пациентов адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов (категория доказательств С). В качестве препаратов выбора рекомендуются амоксициллин (категория доказательств D) или макролидные антибиотики. Несмотря на то, что *in vitro* аминопенициллины не перекрывают весь спектр потенциальных возбудителей, в ходе клинических исследований не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков, а также отдельных представителей класса макролидов или респираторных фторхинолонов (категория доказательств А).

Макролидам следует отдавать предпочтение в первую очередь при непереносимости β-лактамов или при подозрении на атипичную этиологию заболевания (микопlasма, хламидии). В качестве альтернативных препаратов у этой группы пациентов рекомендуются респираторные фторхинолоны.

**Во 2-ю группу** включены лица пожилого возраста (60 лет и старше) и/или пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые влияют на этиологию и являются факторами риска неблагоприятного прогноза при ВП:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- сахарный диабет (СД);
- застойная сердечная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность;
- цирроз печени;
- алкоголизм, наркомания;
- дефицит массы тела.

У пациентов этой группы адекватный клинический эффект также может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в т. ч. обладающих некоторыми механизмами резистентности) у этих больных возрастает, в качестве препарата выбора рекомендуется амоксициллин/клавуланат. У пациентов данной категории возможно проведение комбинированной терапии β-лактамами и макролидами в связи с возможной хламидийной этиологией ВП. Альтернативой комбинированной терапии β-лактамами и макролидами может быть применение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин). Распространенную в некоторых регионах практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.) при лечении ВП следует признать ошибочной, т. к. они не активны в отношении пневмококка и атипичных возбудителей.

## Парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях

Парентеральные антибиотики при лечении ВП в амбулаторных условиях не имеют доказанных преимуществ пе-

Таблица 1. АБТ ВП у пациентов в амбулаторных условиях

| Группы больных   | Наиболее часто встречающиеся возбудители  | Препараты выбора  | Альтернативные препараты   | Комментарии   |
|--|---|---|--|---|
| <b>1-я группа</b><br>Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний   | <i>S. pneumoniae</i><br><i>M. pneumoniae</i><br><i>C. pneumoniae</i><br><i>H. influenzae</i>                          | Амоксициллин<br>внутри или<br>макролиды<br>внутри*                              | Респираторные<br>фторхинолоны<br>(левофлоксацин,<br>гемифлоксацин)<br>внутри** | –   |
| <b>2-я группа</b><br>Нетяжелая ВП у пациентов 60 лет и старше и/или с сопутствующими заболеваниями | <i>S. pneumoniae</i><br><i>H. influenzae</i><br><i>C. pneumoniae</i><br><i>S. aureus</i><br><i>Enterobacteriaceae</i> | Амоксициллин/<br>клавуланат внутри<br>или<br>амоксициллин/<br>сульбактам внутри | Респираторные<br>фторхинолоны<br>(левофлоксацин,<br>гемифлоксацин)<br>внутри   | Сопутствующие заболевания, влияющие на этиологию и прогноз ВП: ХОБЛ, СД, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дистрофия |

\* – Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицин, азитромицин, спирамицин). Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на атипичную этиологию ВП (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

\*\* – Также может назначаться доксициклин, однако исключительно при подозрении на атипичную этиологию пневмонии, при этом следует учитывать высокий (>25%) уровень резистентности к нему пневмококков в России

ред пероральными. Они могут применяться лишь в единичных случаях. У пациентов <60 лет при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний может применяться цефтриаксон в/м. У пациентов 60 лет и старше рекомендуется цефтриаксон в/м. Возможно сочетание вышеуказанных препаратов с макролидами или доксициклином.

### Критерии эффективности АБТ

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения (повторный осмотр). Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение симптомов интоксикации, одышки и других проявлений дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику АБТ и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента. Рекомендации по смене режима АБТ приведены в таблице 2. В случае отсутствия адекватного эффекта при терапии амоксициллином его следует заменить (или добавить) на макролидный антибиотик (категория доказательств С).

### Продолжительность АБТ

При нетяжелой ВП АБТ может быть завершена при стойкой нормализации температуры тела на протяжении 3–4 дней. При таком подходе длительность лечения составляет 7–10 дней (категория доказательств С). В эти же сроки обычно наблюдается исчезновение лейкоцитоза. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии должна составлять 14 дней, хотя имеются клинические данные об эффективности и более

коротких курсов АБТ при ВП, вызванной атипичными микроорганизмами.

### Критерии адекватности АБТ ВП:

- температура тела <37,5°C;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20/мин);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов в крови <10×10<sup>9</sup>/л, нейтрофилов <80%, юных форм <6%;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации (табл. 3). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции (категория доказательств D).

Рентгенологические проявления ВП разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности АБТ (категория доказательств D).

Вместе с тем при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак легкого, туберкулез, застойная сердечная недостаточность и др.

По материалам:

**Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2 / под ред. Козлова Р. С., Дехнича А. В. Смоленск: МАКМАХ, 2007. С. 278–282**

| Препараты на 1-м этапе лечения   | Препараты на 2-м этапе лечения  | Комментарии  |
|--|---|--|
| Амоксициллин   | Макролиды, доксициклин  | Возможны атипичные микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )                      |
| Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам   | Макролиды, доксициклин, респираторные фторхинолоны                                  | Возможны атипичные микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )                      |
| Макролиды  | Бензилпенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны | Возможная причина неэффективности макролидов – резистентные пневмококки или грамотрицательные бактерии |
| <i>Примечание.</i> Макролиды или доксициклин могут назначаться как вместо β-лактамов, так и в дополнение к ним |   |  |

| Клинические признаки   | Пояснения   |
|--|---|
| Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0–37,5°C)                    | При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки |
| Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление рисунка) | Могут сохраняться в течение 1–2 мес. после перенесенной ВП  |
| Сухой кашель   | Может сохраняться в течение 1–2 мес. после перенесенной ВП, особенно у курильщиков, пациентов с ХОБЛ  |
| Сохранение хрипов при аускультации   | Сухие хрипы могут сохраняться в течение 3–4 нед. и более после перенесенной ВП и отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз в фокусе воспаления)                |
| Увеличение СОЭ   | Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции  |
| Сохраняющиеся слабость, потливость   | Проявления постинфекционной астении   |

### Нос человека способен выявлять один триллион разных ароматов

Таково открытие американских ученых из Университета Рокфеллера. Между тем ранее считалось, что люди могут учуять примерно 10 тыс. разных ароматов, отмечает BBC. На самом деле люди пользуются лишь малой частью обонятельного аппарата. В целом же нос обходит глаза и уши с точки зрения выделения разных внешних стимулов.

Так, глаза используют 3 светочувствительных рецептора, которые вместе позволяют нам видеть до 10 млн цветов. А ухо слышит почти 0,5 млн тонов. В носу же 400 обонятельных рецепторов.

Реальные возможности обонятельных рецепторов позволили выявить эксперименты. Ученые решили проверить, насколько хорошо люди смогут отличить смеси из 128 разных ароматических молекул. Молекулы смешивали в группы по 10, 20 и 30 молекул. Это позволяло создать непривычные запахи. Затем 26 добровольцев попросили определить запах в 3-х образцах (2 из них были одинаковыми).

Специалисты задались вопросом, сколько разных запахов среднестатистический человек сможет выделить, если они будут

представлены всеми возможными смесями, которые можно получить из 128 молекул. Например, запах кофе, на самом деле, состоит из сотен разных ароматов. Получилось, что показатели намного превосходят утвержденные стандарты.

По словам ученых, люди различают запахи не хуже животных. Обонятельную систему можно натренировать, правда, с системой собак она все равно не сравнится. Животные в 2–3 раза лучше различают запахи из-за особенностей организации нейронной системы в мозге.

---

### Компактный фильтр для носа готовится покончить с сезонными аллергиями

Ученые придумали назальный фильтр Rhinix, который должен имплантироваться в нос и улавливать аллергены, рассказывает CHealth. Фильтр размером с контактную линзу способен задерживать пыльцу, пыль и прочие агенты-аллергены.

По словам Питера Кенни, ведущего автора исследования эффективности фильтра и аспиранта ме-

дицинского Университета Орхус в Дании, фильтр представляет собой гибкую рамку. Ее почти не видно после имплантации. В зависимости от плотности фильтра система будет улавливать разные типы аллергенов.

Фильтр уже опробовали на 24 добровольцах, у которых была аллергия на пыльцу. Людей подвергали

воздействию пыльцы на 210 мин. Оказалось, фильтр уменьшал проявления симптомов на 21%. Зуд ослабел на 36%, чиханье – на 45%, раздражение горла – на 75%. Фильтр не мешал нормально дышать. Он одноразовый (хватает на день). Подобный фильтр идеален для аллергиков, не имеющих реакций со стороны глаз.

---

### Медики рассказали, в чем истинная причина плохого запаха изо рта

Плохой запах изо рта может иметь разные причины. Обычно это связано с несоблюдением правил гигиены полости рта. Но иногда и другие факторы играют свою роль.

Во-первых, это стресс, пишет Sunday World. Во время напряжения симпатическая нервная система активизируется. В такой момент выработка слюны сокращается. Она необходима для смачивания еды и омывания полости рта. А все, что иссушает ротовую по-

лость, способствует появлению плохого запаха, считает доктор Фил Стеммер. Газы, испускаемые бактериями, обычно связываются слюной и проглатываются. Но при сухости газы испаряются. С этим можно справиться с помощью воды и жевательной резинки.

Что касается полосканий для рта, то они представляют опасность. Если в полоскании есть спирт, ситуация с дурным запахом лишь усугубится. Спирт блокирует антидиуретический гормон, кото-

рый удерживает мочу в организме. В итоге тело испытывает нехватку воды, и рот пересыхает. Поэтому лучше избегать ополаскивателей со спиртом.

Виновниками неприятного запаха могут быть обилие белка в рационе и сниженная концентрация углеводов. В таких условиях жир расщепляется печенью, что приводит к высвобождению кетонов. А они имеют металлический запах. Полностью отказываться от углеводов нельзя.

---

*Информация взята из открытых источников*





# Клинические тесты и задачи

1. Критерием тяжелого течения пневмонии является:
  - А. ЧСС более 120/мин
  - Б. ЧСС менее 50/мин
  - В. Диастолическое АД более 100 мм рт. ст.
  - Г. Систолическое АД менее 90 мм рт. ст.
  - Д.  $PaO_2$  70 мм рт. ст.
2. Для нозокомиальной пневмонии характерно:
  - А. Развитие пневмонии через 24 ч после госпитализации
  - Б. Развитие пневмонии через 48–72 ч после госпитализации
  - В. Развитие пневмонии связано с наличием у больного вторичного иммунодефицита
  - Г. Развивается только у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких
  - Д. Выраженный лимфоцитоз
3. К легочным осложнениям пневмонии относят:
  - А. Эмпиему плевры
  - Б. Абсцедирование
  - В. Развитие бронхообструктивного синдрома
  - Г. Острое легочное сердце
  - Д. Миокардит
4. Критериями эффективности антибактериальной терапии являются:
  - А. Снижение температуры тела
  - Б. Исчезновение инфильтрации легочной ткани
  - В. Уменьшение симптомов интоксикации
  - Г. Уменьшение интенсивности кашля
  - Д. Появление ржавой мокроты
5. К развитию астматического статуса приводит:
  - А. Бесконтрольный прием симпатомиметиков и кортикостероидов
  - Б. Острый воспалительный процесс в бронхолегочном аппарате
  - В. Нервно-психический стресс
  - Г. Чрезмерное воздействие причинно-значимых аллергенов
  - Д. Злоупотребление алкоголем
6. К препаратам базисной терапии бронхиальной астмы относят:
  - А. Симпатомиметики короткого действия
  - Б. Ингаляционные глюкокортикостероиды
  - В. Антибактериальные препараты, относящиеся к фторхинолонам
  - Г. Седативные препараты
  - Д. Пролонгированные холинолитики
7. Выберите симптом, наиболее характерный для бронхиальной обструкции:
  - А. Теплый цианоз
  - Б. Беттолепсия
  - В. Свистящие хрипы на выдохе, усиливающиеся при форсированном дыхании
  - Г. Ослабленное везикулярное дыхание
  - Д. «Лающий» кашель
8. К ЭКГ-критериям тромбоэмболии легочной артерии относятся:
  - А. Отрицательный  $T_{III}$
  - Б. Появление зубцов  $Q_{III}$  и  $S_I$
  - В. Блокада правой ножки пучка Гиса
  - Г. Блокада левой ножки пучка Гиса
  - Д. Атриовентрикулярная блокада
9. Гранулематоз Вегенера – системный васкулит, характеризующийся преимущественным поражением:
  - А. Верхних дыхательных путей
  - Б. Легких
  - В. Почек
  - Г. Толстого кишечника
  - Д. Желудка
10. Определите уровень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больной, 60 лет, с АД 150 и 90 мм рт. ст. Мать больной перенесла инфаркт миокарда в возрасте 72 лет.
  - А. Незначительный
  - Б. Низкий
  - В. Средний
  - Г. Высокий
  - Д. Очень высокий
11. Определите тактику лечения больного 57 лет, курящего, с АД 160 и 90 мм рт. ст.
  - А. Вмешательства не требуется
  - Б. Изменение образа жизни
  - В. Незамедлительное начало лекарственной терапии
  - Г. Изменение образа жизни на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД – лекарственная терапия
  - Д. Изменение образа жизни на несколько недель, при отсутствии контроля АД – лекарственная терапия
12. Субклиническое поражение почек при ГБ проявляется:
  - А. Повышением уровня креатинина плазмы свыше 133 мкмоль/л
  - Б. Суточной экскрецией альбумина с мочой в количестве 300–500 мг
  - В. Снижением скорости клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
  - Г. Наличием нефроангиосклероза по данным биопсии почки
  - Д. Снижением накопления радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии почек
13. Гиперпродукция альдостерона аденомой коры надпочечников выявляется при:
  - А. Феохромоцитоме
  - Б. Синдроме Конна
  - В. Коарктации аорты
  - Г. Гломерулонефрите
  - Д. Стенозе почечных артерий
14. Изолированная систолическая АГ – это:
  - А. Систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст., диастолическое АД  $< 90$  мм рт. ст.
  - Б. Систолическое АД  $\geq 150$  мм рт. ст., диастолическое АД  $< 90$  мм рт. ст.
  - В. Систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст., диастолическое АД  $> 90$  мм рт. ст.
  - Г. Систолическое АД  $\geq 160$  мм рт. ст., диастолическое АД  $> 90$  мм рт. ст.
  - Д. Систолическое АД  $> 180$  мм рт. ст., диастолическое АД  $> 90$  мм рт. ст.
15. Основным признаком эффективности терапии кардиогенного шока является:
  - А. Повышение артериального давления более 90/60 мм рт. ст.
  - Б. Диурез более 20 мл/ч
  - В. Синусовый ритм с ЧСС 60–80/мин

- Г. Отсутствие хрипов в легких  
Д. Появление желудочковых аритмий

16. Во время выполнения ЭКГ-пробы с нагрузкой у пациента возникла боль в колене, нагрузка была прекращена. Субмаксимальная ЧСС достигнута не была. Изменений положения сегмента ST не зарегистрировано. Какова интерпретация пробы?

- А. Положительная  
Б. Отрицательная  
В. Сомнительная  
Г. Слабоположительная  
Д. Проба неинформативна

17. У пациента с ишемической болезнью сердца стенокардия возникает при спокойной ходьбе на расстояние 100 м или подъеме по лестнице на 1 пролет. Каков функциональный класс стенокардии по классификации Канадского кардиоваскулярного общества?

- А. I функциональный класс  
Б. II функциональный класс  
В. III функциональный класс  
Г. IV функциональный класс  
Д. V функциональный класс

18. Ранняя постинфарктная стенокардия возникает в период:

- А. 24 ч – 4 нед. после перенесенного инфаркта миокарда  
Б. 24 ч – 8 нед. после перенесенного инфаркта миокарда  
В. Через 2 мес. после перенесенного инфаркта миокарда  
Г. Через полгода после перенесенного инфаркта миокарда  
Д. Через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда

19. Срок формирования митральных пороков от начала заболевания ревматизмом составляет:

- А. 1–2 нед.  
Б. 2–4 мес.  
В. 6–12 мес.  
Г. 3–5 лет  
Д. более 10 лет

20. «Большими» критериями острой ревматической лихорадки являются:

- А. Ревмокардит, артралгии, малая хорея, узловая эритема  
Б. Ревмокардит, полиартрит, кольцевидная эритема, тофусы  
В. Вальвулит, артралгии, малая хорея, лихорадка  
Г. Ревмокардит, полиартрит, малая хорея, кольцевидная эритема  
Д. Эндокардит, полиартрит, ревматические узелки, ксантелазмы

21. Наиболее частой причиной возникновения митрального стеноза является:

- А. Инфекционный эндокардит  
Б. Атеросклероз  
В. Ревматизм  
Г. Ревматоидный артрит  
Д. Системные заболевания соединительной ткани

22. Клинические симптомы, наблюдаемые при недостаточности митрального клапана:

- А. Сердцебиение, ослабление I тона на верхушке, систолический шум, проводящийся в левую аксиллярную область  
Б. Перебои в работе сердца, трехчленный ритм на верхушке, синкопальные состояния  
В. Кровохарканье, усиленный I тон на верхушке, диастолический шум на верхушке  
Г. Иктеричность кожи и видимых слизистых, акцент II тона над легочной артерией, метеоризм  
Д. Сердцебиение, ослабление I тона на верхушке, систолический шум в точке Боткина–Эрба

23. Критерии АВ-блокады II степени типа Мобитц I:

- А. Интервал P-Q не удлинен  
Б. Удлинение интервала P-Q на ЭКГ более 0,2 с  
В. Внезапное выпадение комплекса QRS  
Г. Наличие периодики Самойлова–Венкебаха  
Д. Отсутствие зубца P

24. Инфекционный эндокардит называют вторичным при поражении:

- А. Интактных клапанов  
Б. Ранее поврежденных клапанов  
В. Протезированных клапанов  
Г. Клапанов при хроническом гемодиализе  
Д. Клапанов у наркоманов

25. Профилактика показана пациентам с высоким риском развития инфекционного эндокардита при:

- А. Экстракции зуба  
Б. Родах  
В. Тонзиллэктомии  
Г. Биопсии простаты  
Д. Гастроскопии с биопсией слизистой

### Эталонные ответы

1 – Г. 2 – Б. 3 – А, Б, В. 4 – А, В. 5 – А, Б, В, Г. 6 – Б 7 – В. 8 – А, Б, В. 9 – А, Б, В. 10 – Б. 11 – Д. 12 – В. 13 – Б. 14 – А. 15 – Б. 16 – Д. 17 – В. 18 – А. 19 – В. 20 – Г. 21 – В. 22 – А. 23 – Г. 24 – А. 25 – А, Б, В, Г.

### Задачи

#### Задача № 1

**Больной 60 лет**, госпитализирован в клинику в связи с развитием нижнего парапареза без нарушения функций тазовых органов. Умеренная нормохромная анемия. Гемоглобин – 88 г/л, уровни лейкоцитов и тромбоцитов нормальные, СОЭ – 50 мм/ч. Общий белок сыворотки крови – 100 г/л, в  $\gamma$ -зоне М-градиент – 54%, в моче белок Бенс–Джонса киппа-типа. В костном мозге – плазматические клетки 30%. Неврологическая симптоматика: компрессия спинного мозга на уровне 8 грудного позвонка. Ранее не лечился.

1. Ваш диагноз.
2. Развитие какого поражения почек возможно у данного больного и почему?

#### Задача № 2

**Больной 25 лет**, студент, вскоре после противогриппозной вакцинации отметил появление небольшой желтушности кожных покровов, слабость, утомляемость, тяжесть в левом подреберье. Пальпаторно определяется увеличение селезенки на 4 см ниже края реберной дуги по левой срединно-ключичной линии.

**Клинический анализ крови:** гемоглобин – 64 г/л, эритроциты –  $2,0 \times 10^9$ /л, цветной показатель – 0,9 г, ретикулоциты – 40, тромбоциты –  $215 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $15,0 \times 10^9$ /л, в формуле палочкоядерные – 10%, сегментоядерные – 78%, лимфоциты – 10%, моноциты – 2%, СОЭ – 17 мм/ч. Общий билирубин – 60 мкмоль/л, прямой – 10 мкмоль/л, непрямой – 50 мкмоль/л, сывороточное железо – 20 мкмоль/л. Общий анализ мочи: белок – 0,002%, реакция на гемосидерии в моче – отрицательная. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 2000/1 мл, эритроциты – 1000/1 мл. Проба Кумбса +++.

**Миелограмма:** выраженная гиперплазия эритроидного роста костного мозга, эритрокариоциты – 57%, соотношение лейкоциты/эритроциты – 1/1.

1. Ваш диагноз.
2. Каков предположительный механизм вызванной анемии?

### Задача № 3

**Больной 55 лет** жалуется на выделение малоизмененной крови со слизью из заднего прохода во время и помимо дефекации, чувство неполного опорожнения. Указанные жалобы появились и прогрессируют последние 2–3 мес.

1. С какого исследования следует начать в данном случае?
  - А. Пальцевое исследование прямой кишки
  - Б. Ультразвуковое исследование
  - В. Анализ кала на скрытую кровь
  - Г. Ирригоскопия
  - Д. Аноскопия
2. Предполагаемый диагноз:
  - А. Полип прямой кишки
  - Б. Неспецифический язвенный колит
  - В. Рак прямой кишки
  - Г. Анальная трещина
  - Д. Болезнь Крона
3. Наиболее вероятная гистология:
  - А. Виллезная аденома
  - Б. Эпидермоидная карцинома
  - В. Аденокарцинома
  - Г. Гранулема
  - Д. Воспаление

### Задача № 4

**Больной А., 46 лет**, поступил с жалобами на боли в икроножных мышцах, ягодицах и пояснице, возникающие при прохождении 20–30 м, импотенцию. Считает себя больным в течение 9 мес. 2 года назад перенес мелкоочаговый инфаркт миокарда.

**Объективно:** состояние больного удовлетворительное. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены. Пульс 72/мин, правильного ритма. Кожные покровы нижних конечностей цвета слоновой кости. Волосистой покров на голени отсутствует. Пульс на артериях нижних конечностей не определяется. Положительные симптомы Самуэльса, Гольдфлама, Панченко.

1. Предварительный диагноз:
  - А. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (синдром Лериша)
  - Б. Неспецифический аортоартериит
  - В. Атеросклеротические окклюзии правой и левой поверхностных бедренных артерий
  - Г. Облитерирующий тромбангиит
  - Д. Болезнь Рейно

2. Причина отсутствия пульса на артериях ног:

- А. Окклюзия подвздошных артерий
- Б. Атероматоз аорты с пристеночным тромбом
- В. Атеросклеротическое поражение терминального отдела брюшной аорты и окклюзия подвздошных артерий
- Г. «Синдром мезентериального обкрадывания»
- Д. Постинфарктная аневризма сердца, осложненная сердечной недостаточностью (фракция выброса менее 40%)

3. Укажите наиболее оптимальные исследования, которые следует выполнить для установки диагноза (выберите правильную комбинацию ответов: А – если верно 1, 2, 3; Б – если верно 1, 3; В – если верно 2, 4; Г – если верно 4; Д – все верно).

1. Магнитно-резонансная томография
2. Допплерография
3. Транслумбальная аортоартериография
4. Аортография по Сельдингеру
5. Реовазография

### Задача № 5

**Больной С., 72 года.** Обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на периодически возникающие за грудинные боли, связанные с физической нагрузкой, с иррадиацией в межлопаточную область. Также предъявляет жалобы на нарушения глотания, повышенное слюноотделение, тошноту, рвоту, тяжесть в животе, похудание.

**Объективно:** дыхание жесткое, хрипов нет, ЧСС – 52/мин, ЧД – 25/мин, во втором межреберье по ходу проекции аорты выслушивается систолический шум, перкуторно расширение сосудистого пучка вправо. Лабораторные показатели в пределах возрастной нормы.

**На рентгенограмме:** узурация тел позвонков, умеренный кифоз. В прямой проекции увеличение правого контура аорты, смещение контуров трахеи и левого главного бронха, явления гиповентиляции левого легкого. Во второй косой расширение восходящей аорты, смещение заднего контура до середины позвоночника, отклонение контрастированного пищевода вперед.

Ваше заключение.

### Эталонные ответы

#### Задача № 1

1. Предварительный диагноз: миеломная болезнь, диффузная форма.
2. У больного возможно развитие миеломной нефропатии, проявляющейся протеинурией при отсутствии отеков и гипертонии, которая может осложниться почечной недостаточностью. Для исключения этого необходимо исследование крови на мочевины, креатинин.

#### Задача № 2

1. Предварительный диагноз: гемолитическая анемия.
2. Аутоиммунная или гетероиммунная, связанная с появлением в организме больного антител к эритроцитам, что доказывается положительной пробой Кумбса.

#### Задача № 3

1 – А, 2 – В, 3 – В

#### Задача № 4

1 – А, 2 – В, 3 – А

#### Задача № 5

Аневризма аорты.



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии  
и инфекционным болезням (ESCMID)

Департамент здравоохранения Приморского края

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)

Международное общество по химиотерапии (ISC)

НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации



# V Дальневосточная конференция ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Владивосток  
16 • 17 октября • 2014 •



Секретариат

214019, Россия, Смоленск, а/я 5

Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03

Факс: (4812) 45 06 12 (123)

Эл. почта: [conference@antibiotic.ru](mailto:conference@antibiotic.ru)

[www.antibiotic.ru/conference](http://www.antibiotic.ru/conference)

## Амелотекс®

*И спина не болит,  
и суставы в порядке!*

## КомплигамВ®

*Комплекс витаминов В  
с лидокаином.  
Больно не будет!*

# И боль уходит быстро!

- Селективный ингибитор ЦОГ-2
- Оказывает быстрое обезболивающее действие
- Обладает хорошей переносимостью
- Хондронейтрален
- Восстанавливает поврежденные нервные волокна
- Регулирует болевую чувствительность

## КомплигамВ®

Вит. В1 (тиамин) 100 мг  
Вит. В6 (пиридоксин) 100 мг  
Вит. В12 (цианокобаламин) 1 мг  
+ Лидокаин 20 мг



Раствор для внутримышечного введения, 2 мл №10  
2 мл №5



## Амелотекс®

Мелоксикам

Таблетки 7,5 мг №20  
15 мг №10, №20

Раствор для внутримышечного введения, 15 мг/1,5 мл №3  
15 мг/1,5 мл №5



Регистрационное удостоверение №: ЛСР-004199/08  
Регистрационное удостоверение №: ЛСР-001758/09

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.