

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Резолюция
Совета Экспертов

«Арбузный» желудок –
редкая причина хронической
железодефицитной анемии

Ишемия мозга, а что за этим?
Вопросы диагностики
и лечения

Лечение и реабилитация
основных заболеваний,
проявляющихся
вестибулярным
головокружением

Оценка фракции выброса
и сократительная функция
левого желудочка: насколько
этот параметр точен?



№2 (190), 2025



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Физиотенз®

Международное непатентованное название

Моксонидин

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0.2 мг и 0.4 мг

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Антигипертензивные препараты. Антиадренергические препараты центрального действия. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Моксонидин.

Код АТХ C02AC05

Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Физиотенз® показан для лечения артериальной гипертензии

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ
- синдром слабости синусового узла
- брадикардия (частота сердечных сокращений в покое менее 50 в минуту)
- атриовентрикулярная блокада II или III степени
- сердечная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации
- тяжелые нарушения функции почек (СКФ <30 мл / мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль / л для женщин и > 200 мкмоль / л для мужчин).
- лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

Необходимые меры предосторожности при применении

Сообщалось о случаях изменяющейся степени АВ блокады у пациентов, получающих терапию препаратом Физиотенз®. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с возможной предрасположенностью к развитию АВ блокады. Необходимо соблюдать особую осторожность при применении препарата Физиотенз® у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией.

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении Физиотенз® больным с почечной недостаточностью. Начальная доза моксонидина должна составлять 0.2 мг в сутки и, при условии клинических показаний и хорошей переносимости, может быть увеличена максимум до 0.4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин). Если Физиотенз® принимают в комбинации с препаратом из группы бета-адреноблокаторов, то при необходимости отмены обоих препаратов сначала отменяют бета-адреноблокатор и лишь через несколько дней - Физиотенз®. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать Физиотенз®.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

При совместном применении препарата Физиотенз® с другими гипотензивными средствами происходит взаимное усиление действия.

Так как трициклические антидепрессанты могут снизить эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием Физиотенз® с препаратами данной группы.

Физиотенз® может усиливать седативное действие трициклических антидепрессантов (следует избегать их совместного назначения), транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных средств.

Физиотенз® умеренно улучшает сниженную когнитивную способность у пациентов, принимающих лоразепам. Физиотенз® усиливает седативный

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля МЗ РК»
от «26» августа 2022г.
№N055662, №N055663

эффект бензодиазепинов при совместном приеме.

Физиотенз® выводится посредством тубулярной экскреции. Не исключается взаимодействие с препаратами, имеющими такой же путь выведения.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Применение препарата Физиотенз® у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Во время беременности или лактации

Данные о применении препарата Физиотенз® у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск неизвестен.

Моксонидин секретируется в грудное молоко и, в связи с этим, его не следует применять во время лактации. Если терапия с применением препарата Физиотенз® считается абсолютно необходимой, лактацию следует прекратить.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортным средством или механизмами не проводились. Сообщалось о сонливости и головокружении. Это следует учитывать при выполнении таких задач.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Таблетки следует принимать с достаточным количеством жидкости, до, во время или после еды.

Обычная начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0.2 мг в сутки; максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0.6 мг.

Лечение следует начинать с приема дозировки 0,2 мг утром. Дозировка может быть увеличена после трех недель лечения до 0.4 мг, в виде однократного приема или разделенного на несколько приемов (утром и вечером).

Максимальная однократная доза составляет 0.4 мг. Суточную дозу подбирают индивидуально.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0.2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза препарата Физиотенз® может быть увеличена до 0.4 мг в сутки.

Метод и путь введения

Для приема внутрь

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода при применении дозы 19.6 мг.

Симптомы:

Головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота, усталость и боль в желудке. В случаях серьезной передозировки рекомендован тщательный мониторинг при наличии расстройств сознания и угнетения дыхания. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

Лечение: специфических антидотов не существует. При гипотензии могут потребоваться меры по поддержанию циркуляции, включая инфузию растворов и введение допамина. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальный гипертензивный эффект передозировки препарата Физиотенз®.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема Физиотенз®. Однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Наиболее частые побочные эффекты, о которых сообщалось при приеме Физиотенз®, включают сухость во рту, головокружение, астению и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются после первых нескольких недель лечения.

Очень часто

- сухость во рту

Часто

- головокружение, вертиго, головная боль*, сонливость, бессонница, астения

- диарея, тошнота, рвота, диспепсия
- сыпь, зуд
- боль в спине

Нечасто

- брадикардия, гипотензия* (включая ортостатическую)
- ангионевротический отек, периферические отеки
- боль в области шеи
- звон в ушах
- нервозность, обморок*

* частота была сопоставима с плацебо

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит активное вещество – моксонидин 0.2 мг, или 0.4 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К-25, кросповидон, магния стеарат
состав оболочки: гипромеллоза 6 мПа·с, этилцеллюлоза водная дисперсия 30% (твердое вещество), макрогол 6000, тальк, железа оксид красный (E 172), титана диоксид (E171).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой «0.2» на одной стороне (для дозировки 0.2 мг).

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой бледно-красного цвета, с гравировкой «0.4» на одной стороне (дозировка 0.4 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 14 или 28 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года (для дозировки 0.2 мг)

3 года (для дозировки 0.4 мг)

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C (для 0.2 мг).

Хранить при температуре не выше 30°C (для 0.4 мг).

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Майлан Лабораториз САС
Route de Belleville, 01400
Châtillon-sur-Chalaronne, Франция
Тел.: +33 4 74 45 54 42.

Держатель регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмБХ,
Фройндалье 9А,
30173 Ганновер, Германия
тел. +49 (0) 511 6750 3366,
факс +49 (0) 511 6750 3566,
email: pv.qppv@abbott.com.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ОО «Абботт Казахстан»,
050060, Казахстан, г. Алматы,
ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90.
Тел. +7 727 244 75 44,
факс +7 727 244 76 44
Электронный адрес
pv.kazakhstan@abbott.com.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 2 (190), 2025

Уважаемые коллеги!



Перед вами очередной предновогодний номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы гастроэнтерологии, неврологии, кардиологии.

В традиционной рубрике «Клинические рекомендации», которая открывает журнал, представлены результаты Экспертного совета, где рассмотрены данные о роли мультиштаммовых пробиотиков в лечении ЖКТ, особенно на фоне антибиотиков. Даны методические рекомендации по применению пробиотиков в клинической практике. Отмечена высокая доказательная база эффективности пробиотиков. Представленные доклады подчеркнули роль пробиотиков как перспективного терапевтического средства в гастроэнтерологии.

В «Актуальной теме» освещается VI Международного конгресса «Гастроэнтерология 2025», объединивший ведущих специалистов в области гастроэнтерологии. В рамках мероприятия были обсуждены актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний ЖКТ, а также внедрения передовых научных разработок в клиническую практику.

Для практических врачей будут полезны и интересны материалы, в которых описывается лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), где альгинаты представляют собой альтернативный терапевтический подход либо в виде монотерапии, либо в сочетании с ИППП, которые играют важную роль.

Демонстрация редко встречающейся в общей врачебной практике причины железодефицитной анемии (ЖДА) у пациентки с острой и хронической кровопотерей из ангиоэктазий слизистой оболочки желудка.

Боль в нижней части спины – одна из самых частых причин обращения за медицинской помощью, особенно в практике неврологов и врачей общей практики. Её высокая распространённость, склонность к хронизации и влияние на качество жизни подчёркивают необходимость комплексного и патогенетически ориентированного подхода к лечению. Особый интерес вызывает применение нейротропных витаминов группы В. В Казахстане требуется проведение эпидемиологических исследований для более точной оценки масштабов проблемы и планирования эффективной медицинской помощи.

В рубрике «Неврология в свете современных мировых тенденций» приведены данные исследования распространённости боли в спине среди пациентов, обращающихся к врачам общей практики и неврологам в различных регионах и городах Казахстана, с учётом её распределения на острую и хроническую форму, а также анализ применяемых в клинической практике подходов к лечению боли в спине.

В предложенных вашему вниманию статьях, каждый врач найдет для себя ту информацию, которая несомненно станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Учредитель:
ООО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Мукатова И.Ю. (Астана)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
50016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
тел: +7 (727) 327-72-45
e-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И СТАНДАРТЫ

Модуляция кишечной микробиоты как механизм формирования кардиоваскулярной патологии у больных язвенным колитом. Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, А.И. Блох, Н.С. Лисютенко, М.Ю. Запоренко, А.Е. Романюк, М.Ю. Машнин	6
Применение пробиотиков в клинической практике: новые реалии и перспективы	15

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «Цефиксим – современные возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций в Республике Казахстан в условиях сдерживания антибиотикорезистентности»	28
Белок и аминокислоты в поддержании здоровья организма: взгляд эндокринолога Базаровой Анны Викентьевны	39

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Компьютерная томография при острой мезентериальной ишемии: диагностические возможности, ограничения и будущее. М.Р. Кузнецов, А.И. Чернооков, А.А. Атаян, Е.Н. Белых, О.В. Канадашвили, А.А. Рамазанов, М.И. Иванова, С.О. Цединов	50
Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. Ю.О. Шульпекова, И.Р. Попова, В.М. Нечаев	55

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Альгинаты: естественное и эффективное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Серхат Бор	66
«Арбузный» желудок – редкая причина хронической железодефицитной анемии. И.А. Оганезова, В.Н. Бубякина, В.В. Петренко, Т.С. Филь, И.Г. Бакулин, И.В. Лапинский	81
Клиническая эффективность «Антраль» в комплексной терапии первичного билиарного холангита. Е.Ш. Базаргалиев, Х.И. Кудабаяева, С.С. Рысмаганбетов, Ш.С. Қанназарова	87

НЕВРОЛОГИЯ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ МИРОВЫХ ТЕНДЕНЦИЙ

Ишемия мозга, а что за этим? Вопросы диагностики и лечения.	92
Распространенность неспецифической боли в спине в различных регионах Казахстана по данным обращаемости и возможности их терапии. Е.С. Нургужаев, С.Т. Турусбекова, Р.Б. Нуржанова, Н.К. Мамашев, Б.К. Димесинова, Н.Б. Бахитова	98
Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. В.А. Парфенов, Л.М. Антоненко	109
Нейрореабилитация при ОНМК: этапы и возможности	115

КАРДИОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка эффективности препарата Алфлутоп при остеоартрите коленных суставов. Р.О. Баймухамедова, Ж.К. Баймолдина, Р.М. Малыбекова, Э.Е. Турарова, О.К. Каирбек	128
Место моксонидина в лечении артериальной гипертензии в сочетании с хронической болезнью почек. Г.А. Джунусбекова	136
Оценка фракции выброса и сократительная функция левого желудочка: насколько этот параметр точен? А.Д. Гвоздева, В.Д. Закиев, С.Р. Гиляревский	141

DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-5-2

Модуляция кишечной микробиоты как механизм формирования кардиоваскулярной патологии у больных язвенным колитом



Г.Р. Бикбавова¹, М.А. Ливзан¹, А.И. Блох^{1,2}, Н.С. Лисютенко¹,
М.Ю. Запоренко³, А.Е. Романюк¹, М.Ю. Машнин¹

¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Российская Федерация

²ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, Омск, Российская Федерация

³БУЗОО «ОКБ», Омск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить вклад кишечной микробиоты (КМ) у пациентов с язвенным колитом (ЯК) в формирование кардиоваскулярного риска.

Материал и методы: в открытом исследовании методом поперечного среза изучен состав КМ у больных ЯК (n = 40), из которых 6 больных имели артериальную гипертензию (АГ), у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (n = 20) и здоровых лиц (n = 20). Исследованы α -разнообразие (индекс Chao 1 и индекс Shannon) и β -разнообразие, определена средняя длина секвенированных геномов, представленность на уровнях вида, рода, семейства, типа методом нанопорового секвенирования.

Результаты исследования: у пациентов с ЯК и АГ установлено значимое снижение α -разнообразия. У больных ишемической болезнью сердца без ЯК микробный профиль структурно ближе к здоровым участникам исследования (β -разнообразие), однако отмечается снижение представительства Verrucomicrobiota (включая Akkermansia muciniphila), а также анаэробных бактерий филума Bacillota – Mediterraneibacter faecis и Eubacterium coprostanoligenes. Для пациентов с ЯК характерно уменьшение представительства филума Bacillota (Anaerotruncus rubiinfantis, Coprococcus eutactus), участвующих в синтезе короткоцепочечных жирных кислот, доля малоизученных таксонов Maliibacterium massiliense, Papillibacter cinnamivorans также снижена. Стабильность средней длины геномов микробиоты у участников исследования предполагает возможность коррекции дисбиоза путем сбалансированного питания.

Выводы: результаты расширяют понимание роли микробиоты в патогенезе ЯК и ССЗ, подчеркивают важность восстановления бутират-продуцентов и персонализированных подходов при коморбидных состояниях.

Ключевые слова: язвенный колит, сердечно-сосудистые заболевания, кишечная микробиота, микробиота, α -разнообразие, β -разнообразие, секвенирование.

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Блох А.И., Лисютенко Н.С., Запоренко М.Ю., Романюк А.Е., Машнин М.Ю. Модуляция кишечной микробиоты как механизм формирования кардиоваскулярной патологии у больных язвенным колитом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2025;9(5):266–274. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-5-2

Modulation of intestinal microbiota as a mechanism of cardiovascular pathology formation in patients with ulcerative colitis

G.R. Bikbavova¹, M.A. Livzan¹, A.I. Blokh^{1,2}, N.S. Lisyutenko¹, M.Yu. Zaporenko³, A.E. Romanyuk¹, M.Yu. Mashnin¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

²Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation

³Regional Clinical Hospital, Omsk, Russian Federation

Aim: to evaluate contribution of intestinal microbiota (IM) in patients with ulcerative colitis (UC) to formation of a cardiovascular risk.

Materials and Methods: IM composition was studied in an open cross-sectional study in patients with UC (n = 40) (6 of which had arterial hypertension [AH]), patients with cardiovascular diseases (CVD) (n = 20) and healthy individuals (n = 20). α -diversity (Chao 1 index and Shannon index) and β -diversity were studied, average length of sequenced genomes was evaluated, and representation at levels of species, genus, family, and type was determined by nanopore sequencing.

Results: a significant decrease in α -diversity was detected in patients with UC and AH. In non-UC patients with ischemic heart disease, a microbial profile is structurally more similar to that of healthy individuals (β -diversity). However, there is a decrease in representation of Verrucomicrobiota (including Akkermansia muciniphila), as well as anaerobic Bacillota phylum (Mediterraneibacter faecis and Eubacterium coprostanoligenes). Typically, decreases in representatives of Bacillota phylum (Anaerotruncus rubinifantis and Coprococcus eutactus) involved in production of short-chain fatty acids,

as well as in proportion of underinvestigated *Maliibacterium massiliense* and *Papillibacter cinnamivorans* are reported in UC patients. Stability of average length of microbiome genomes in the study subjects suggests a potential for dysbiosis management through balanced nutrition.

Conclusion: the results expand our understanding of a role of the microbiota in pathogenesis of UC and CVD, and they emphasize importance to recover butyrate-producing bacteria and to use personalized approaches to comorbidity management.

Keywords: ulcerative colitis, cardiovascular diseases, intestinal microbiota, microbiota, α -diversity, β -diversity, sequencing.

For citation: Bikbavova G.R., Livzan M.A., Blokh A.I., Lisyutenko N.S., Zaporenko M.Yu., Romanyuk A.E., Mashnin M.Yu. Modulation of intestinal microbiota as a mechanism of cardiovascular pathology formation in patients with ulcerative colitis. Russian Medical Inquiry. 2025;9(5):266–274 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-5-2

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смертности в мире [1]. Ключевой задачей здравоохранения является своевременное выявление пациентов с наличием кардиоваскулярного риска и проведение соответствующих профилактических мероприятий. Немало исследований посвящено выяснению механизмов взаимосвязи кардиоваскулярной патологии с аутоиммунными заболеваниями, некоторые из которых представляют собой специфические факторы риска для появления субклинического и клинически значимого атеросклероза. Одним из таких заболеваний является язвенный колит (ЯК) [2]. В рамках гипотез, объясняющих механизмы, лежащие в основе ассоциации ЯК с патологическими состояниями сердечно-сосудистой системы, обсуждаются системное воспаление, нарушение проницаемости кишечного барьера и изменение состава микробиоты кишечника, дисфункция эндотелия, тромбогенный сдвиг показателей системы гемостаза, дисрегуляция иммунной системы, кардиотоксическое действие ряда лекарственных препаратов [3, 4].

Исследования последних лет благодаря развитию и большей до-

ступности методов секвенирования 16s рРНК направили вектор поиска возможных причин развития атеросклероза к изучению кишечной микробиоты (КМ). Рабочая группа Европейского общества кардиологов по коронарной патологии и микроциркуляции обсуждает теорию атеросклеротического микробиома, которая отражает связь атерогенеза с особенностями КМ [5].

Цель исследования: оценить вклад КМ у пациентов с ЯК в формирование кардиоваскулярного риска.

Материал и методы

В открытом исследовании методом поперечного среза изучен состав КМ у больных ЯК ($n = 40$), из которых 6 больных имели АГ, у пациентов с ССЗ ($n = 20$) и здоровых добровольцев ($n = 20$). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 11.05.2023). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Демографические характеристики и индекс массы тела (ИМТ) участников исследования по группам представлены в таблице.

Пациенты с ЯК и ССЗ набраны в исследование из числа госпитали-

зированных в профильные отделения (гастроэнтерологии и кардиологии) БУЗОО «ОКБ». Диагнозы ЯК, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и АГ были установлены в соответствии с действующими клиническими рекомендациями^{1,2} [6].

Критерии не включения в исследование: возраст младше 18 лет; беременность и период лактации; отказ или отсутствие возможности дать информированное согласие; терапия генно-инженерными биологическими препаратами; участие в клиническом исследовании незарегистрированных лекарственных препаратов; наличие кишечной инфекции, болезни Крона, туберкулеза, онкологических заболеваний и любых других серьезных сопутствующих заболеваний, которые могли исказить результаты исследования.

У пациентов с ЯК установлена по данным колоноскопии протяженность макроскопического поражения (Монреальская классификация): тотальный ЯК у 14 пациентов, левостороннее поражение – у 26. Тяжелая атака заболевания по классификации Truelove-Witts диагностирована у 10 пациентов, атака средней степени тяжести – у 20, легкая – у 10. Все пациенты с ЯК получали стандартную тера-

Таблица. Демографические характеристики и ИМТ участников исследования

Показатель	Пациенты с ЯК без АГ	Пациенты с ЯК и АГ	Пациенты с ССЗ	Здоровые добровольцы
Возраст, годы	37 (33,0; 45,0)	44,5 (33,0; 49,0)	72,0 (65,5; 75,5)	33,00 (26,0; 53,0)
Пол, женский	18/16	3/3	10/10	9/11
ИМТ, кг/м ²	23,45 (20,9; 28,5)	27,7 (24,0; 29,0)	31,8 (29,0; 34,0)	24 (22,0; 26,5)

Note. Here and below: AH, arterial hypertension; BMI, body mass index; CVD, cardiovascular diseases; UC, ulcerative colitis.

1 Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России. (Электронный ресурс.) URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (дата обращения: 19.05.2024).

2 Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. 2020. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России. (Электронный ресурс.) URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf (дата обращения: 19.05.2024).

пию в соответствии со степенью тяжести текущей атаки и локализацией поражения. Гормональная зависимость/резистентность на момент включения в исследование выявлена у 14 больных. Пациентам с ИБС определен функциональный класс (ФК) стенокардии – ФК II у 5 пациентов, ФК III – у 11, ФК IV – у 4. Нарушение ритма сердца отмечалось у 17 больных: фибрилляция предсердий – у 9, трепетание предсердий – у 1, предсердная экстрасистолия – у 5, желудочковая экстрасистолия – у 3. В анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) у 6 пациентов. Реваскуляризация коронарных артерий (чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование) была выполнена у 6 больных. Диагноз АГ был установлен у 20 пациентов: 1-я степень – у 2, 2-я – у 12, 3-я степень – у 6. Все больные имели III стадию АГ и 4 (очень высокий) риск сердечно-сосудистых событий. Оценка таксономического состава и характеристик образцов микробиоты проведена в ООО «Нобиаз Технолоджис». Образцы собирали в пробирки с транспортной средой (Nobias Technologies, Россия). Выделение ДНК проводилось с использованием наборов для выделения ДНК из кала с этапами гомогенизации твердотельными микрочастицами и стадией деплеции ингибиторов (Nobias Technologies, Россия). Оценка количества копий гена 16S в растворе выделенной ДНК проводилась с использованием наборов для контроля качества преаналитического этапа метагеномных исследований (Nobias technologies, Россия). Секвенирование полноразмерного гена 16S было выполнено с помощью технологии Oxford Nanopore. Для амплификации полноразмерного гена 16S pPHK были использованы праймеры F27 и R1492 (AGAGTTTGTATYMTGGCTCAG и GGTACCTTGTAYGACTT соответственно) и амплификатор C1000 (Bio-Rad, США). Очистка полученных ПЦР-продуктов проводилась с использованием магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman

Coulter Inc., США). Качество полученных ампликонов оценивали с помощью электрофореза в 1,5 % агарозном геле. Дальнейшую подготовку библиотек ампликонов и секвенирование осуществляли с использованием реактивов фирмы NE: репарации однопочечных разрывов и концов НК NEBNext FFPE Repair Mix (M6630), NEBNext End repair/dA-tailing Module (E7546) и лигирование адаптеров NEBNext Quick Ligation Module (E6056). Все ферментативно-зависимые (промежуточные) стадии приготовления библиотеки сопровождалась необходимой очисткой образца при помощи магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter Inc). Концентрацию полученных библиотек 16S pPHK в растворе измеряли с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, США) с использованием набора для высокочувствительного анализа dsDNA Quant-iT™ (Thermo Fisher Scientific). Очищенные библиотеки смешивали эквимолярно в соответствии с оцененными концентрациями. Секвенирование осуществляли с использованием наборов от производителя Oxford Nanopore Technologies: Ligation Sequencing Kit (SQK-LSK109), Flow Cell Priming Kit (EXP-FLP002) и на-

бора для PCR-free мультиплексирования Native Barcoding Expansion 96 (EXP-NBD196). Секвенирование проводилось на приборе MinION с использованием чипа серии R9 (FLO-MIN106). Для бейзколлинга использовалась программа Guppy (версия 5.1.13), в качестве модели использовался режим High-accuracy basecalling, минимальная отсечка по качеству qscore=7.

Индекс Chao 1 и Shannon использованы для оценки α -разнообразия, данные показатели были вычислены с помощью пакета vegan в среде разработки R [7, 8]. Более высокое значение указанных индексов соответствует большему разнообразию.

Для превалирующих микробов был проведен количественный анализ пропорций – вычислено β -разнообразие – различия в видовом разнообразии КМ между отдельными индивидами [9]. Визуализация β -разнообразия выполнена методом анализа главных координат (PCoA).

Статистический анализ проводился в среде разработки R. Сравнение значений различных характеристик микробиоты и клинических показателей выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса. В случае, если различия

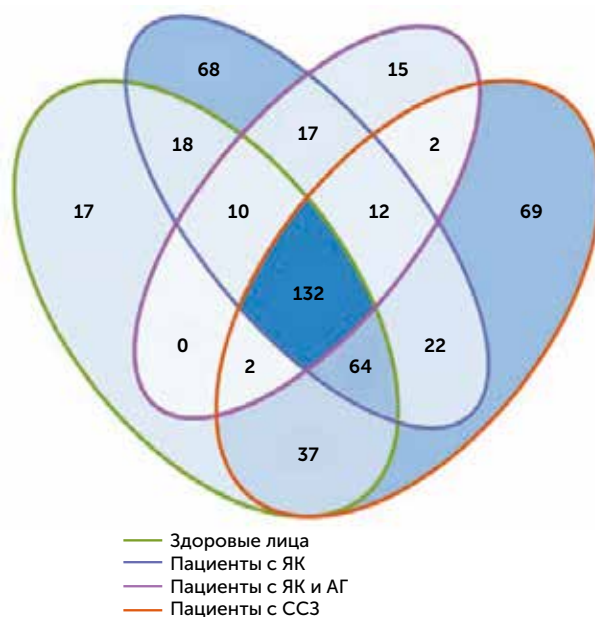


Рисунок 1. Диаграмма Венна, демонстрирующая частные и общие виды бактерий в исследуемых группах

между группами были статистически значимы ($p < 0,05$), проводилось post-hoc попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Для каждого найденного микроба проверялась гипотеза о том, что доля участников с ним во всех группах одинакова (с помощью критерия Фишера с поправкой на множественное сравнение Бенджамини-Хохберга). Далее для микробов, у которых были выявлены достоверные различия ($p_{adj} < 0,05$), было проведено post-hoc попарное сравнение (критерий Фишера). Данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me (P25; P75)).

Результаты исследования

Общее описание микробного сообщества в исследуемых группах

Всего выявлено 485 видов бактерий в образцах кала у всех лиц, которые приняли участие в исследовании (рис. 1).

Для общего описания микробного сообщества кишечного содержимого проведено сравнение групп по общепринятым характеристикам микробиоты: α -разнообразию и средней длине генома микробов в образце.

Установили, что Me (P25; P75) индекса Chao 1 у пациентов с ЯК без АГ составила 64 (49; 77), у пациентов с ЯК и АГ – 11,72 (7,14; 55,73), у пациентов с СС3 – 86,5 (79,0; 93,25), в группе здоровых лиц – 86,0 (78; 98). Me (P25, P75) индекса Shannon у пациентов с ЯК без АГ составила 3,24 (2,99; 3,53), у пациентов с ЯК и АГ – 3,13 (2,86; 3,32), у пациентов с СС3 – 3,50 (3,33; 3,65), в группе здоровых лиц – 3,61 (3,07; 3,80).

Распределение индекса Chao 1 в 4 группах представлено на рисунке 2. Выявлены значимые различия в сравниваемых группах ($H = 12,0$, $df = 3$, $p = 0,00731$): между группой здоровых участников и группой больных ЯК ($U = 477$, $p = 0,002$); группой больных ЯК и группой пациентов с СС3 ($U = 132,5$, $p = 0,0003$); группой больных ЯК и АГ и группой пациентов с СС3 ($U = 22$, $p = 0,022$), во всех остальных случаях значи-

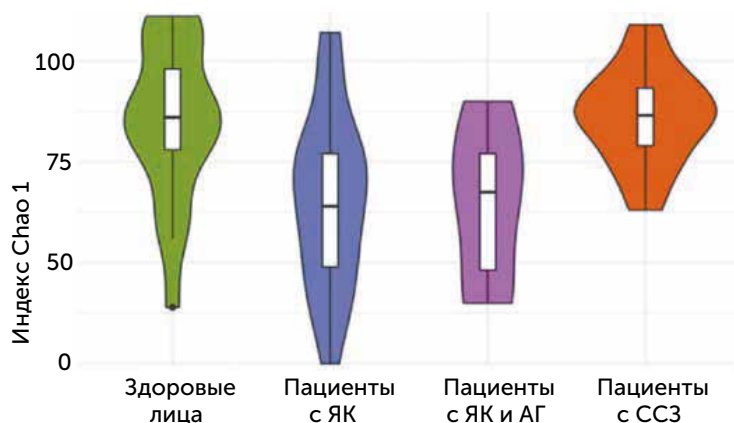


Рисунок 2. Индекс Chao 1 в сравниваемых группах пациентов

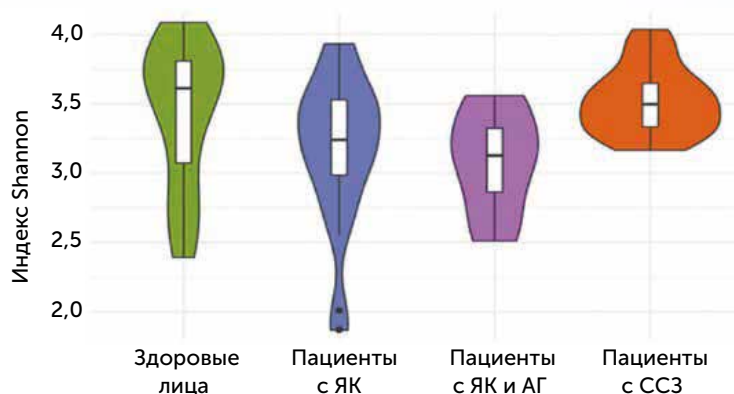


Рисунок 3. Индекс Shannon в сравниваемых группах пациентов

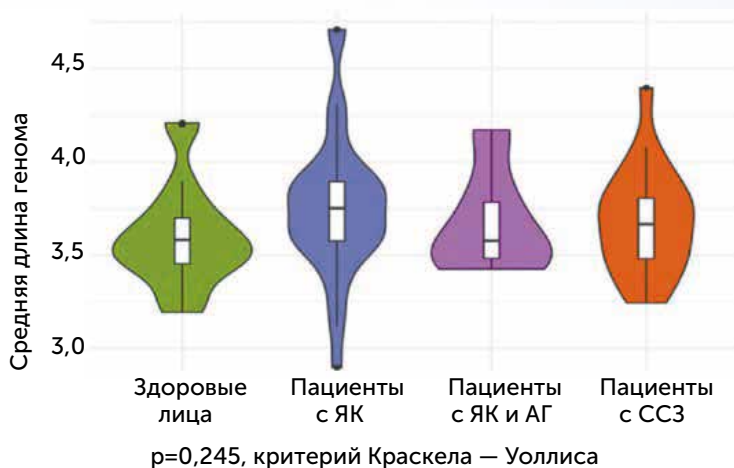


Рисунок 4. Средняя длина секвенированных геномов бактерий у участников исследования

мых различий не установлено. Таким образом, наименьшее количество различных микроорганизмов в представленных для исследования образцах кала отмечено у пациентов с сочетанием ЯК с АГ.

Распределение индекса Shannon в группах представлено на рисунке 3. Выявлены значимые различия в сравниваемых группах ($H = 10,5$, $df = 3$, $p = 0,0145$): между груп-

пой больных ЯК и группой лиц с СС3 ($U = 182$, $p = 0,006$), пациентов с сочетанием ЯК с АГ и группой больных СС3 без ЯК ($U = 19$, $p = 0,011$), во всех остальных случаях значимых различий не установлено. Таким образом, показатели α -разнообразия в соответствии со значением индекса Shannon у пациентов с ЯК и АГ также значимо ниже, чем в группах сравнения.

Согласно полученным данным, у коморбидных пациентов с сочетанием ЯК с АГ отмечаются более низкие значения показателей α -разнообразия.

Средняя длина секвенированных геномов значимо не отличалась в группах сравнения ($N = 4,2$, $df = 3$, $p = 0,245$), что показано на рисунке 4.

Соотношение филумов

В феврале 2021 г. Международным комитетом по систематике прокариот была пересмотрена классификация и наименование филумов бактерий [10]. На основании молекулярного анализа методом секвенирования 16S рРНК установлено, что микрофлора толстой кишки в основном представлена 6 филумами (типами): до 90 % состава микробиоты кишечника составляют Bacillota (ранее Firmicutes) и Bacteroidota (ранее Bacteroidetes), далее в порядке убывания располагаются Actinomycetota, Verrucomicrobiota, Alphaproteobacteriota (ранее Proteobacteria) и Methanobacteriota (ранее Euryarchaeota) [11].

Соотношение двух наиболее представленных филумов – Bacillota и Bacteroidota – часто используют для оценки состояния микробиоты. Согласно данным литературы, повышенный индекс Bacillota/Bacteroidota характерен для ВЗК [12, 13]. В нашем исследовании Ме (P25; P75) индекса Bacillota/Bacteroidota у здоровых участников исследования составила 4,47 (3,09; 8,39), у пациентов с ИБС и АГ – 3,72 (2,25; 11,03), в то время как у пациентов с ЯК без АГ показатель составил 12,44 (4,48; 27,53), а у коморбидных пациентов с ЯК и АГ – 11,72 (7,14; 55,73), что выше, чем у участников исследования без ЯК. Однако данное различие статистически незначимо ($p = 0,695$). Соотношение филумов Bacillota и Bacteroidota в группах сравнения представлено на рисунке 5.

Установлены значимые различия в содержании филума Verrucomicrobiota – содержание представителей данного филума было достоверно ниже у пациентов с ССЗ, включая пациентов как с ЯК, так и без ЯК ($p < 0,001$).

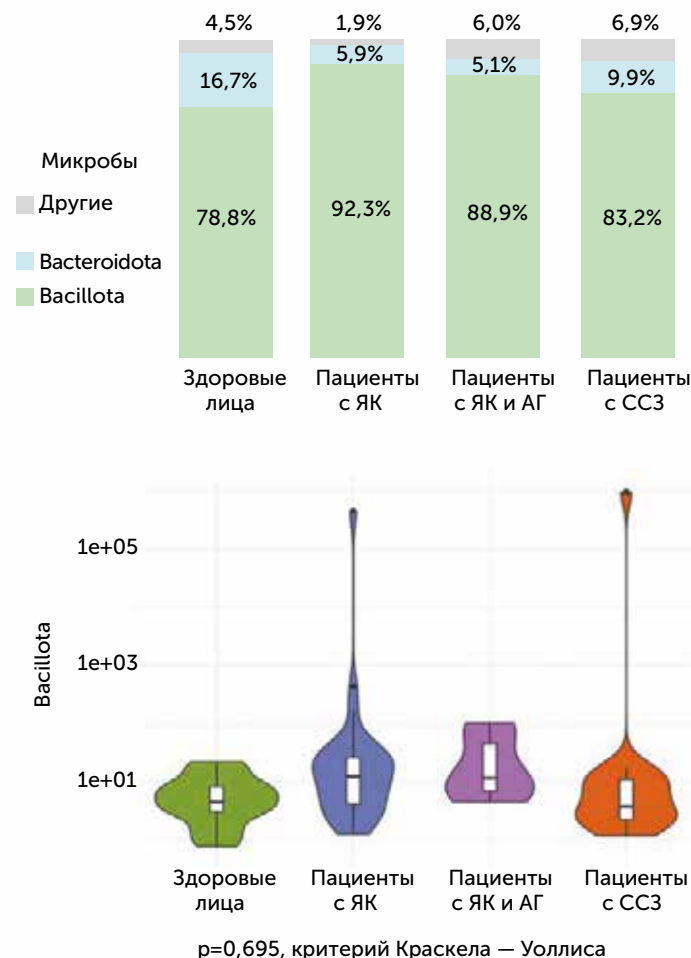


Рисунок 5. Соотношение филумов Bacillota и Bacteroidota у участников исследования

Наиболее изученным представителем филума Verrucomicrobiota является Akkermansia muciniphila – бактерия, участвующая в поддержании целостности кишечного барьера и модуляции воспаления [14]. В нашем исследовании данная бактерия была одним из наименее представленных таксонов в образцах кала пациентов с ЯК ($p < 0,001$).

Установлено различие в содержании в кале представленности архей Methanobacteriota ($p = 0,002$): их значимо меньшая доля в кале пациентов с сочетанием ЯК и АГ, а также у пациентов с ССЗ без ЯК.

Преобладающие микроорганизмы (встречаются в ≥ 50 % образцов группы): общие и различные

На диаграмме Венна (рис. 6) показано количество преобладающих видов микроорганизмов в группах, различие незначимо ($p = 0,251$).

На рисунке 7 показана визуализация разнообразия методом PCoA: образцы участников исследования демонстрируют пространственную близость.

Сравнение с использованием post-hoc теста для PERMANOVA показало, что группа здоровых участников исследования и группа пациентов с ССЗ были схожи по β -разнообразию; группа больных ЯК и группа пациентов с ЯК и АГ также не отличались друг от друга по β -разнообразию. Таким образом, установленное различие было связано только с наличием ЯК у участников исследования ($p = 0,0002$).

Для идентификации бактериальных таксонов, вносящих максимальный вклад в различия между группами, был применен композиционный анализ методом ближайшего баланса – это метод, учитывающий композиционную природу данных микробиома, где

относительные доли таксонов взаимозависимы. Данный подход позволяет выделить две группы микроорганизмов, соотношение которых наиболее значимо различается между сравниваемыми выборками. Тепловая карта (рис. 8А) позволяет визуализировать усредненные пропорции таксонов, классифицированных как «ассоциированные с заболеванием» (потенциально «провоспалительные») и «ассоциированные со здоровьем» (потенциально «противовоспалительные»).

Установлена статистически значимая ассоциация баланса с наличием ЯК ($p < 0,05$): у пациентов с ЯК значения баланса достоверно выше, что отражает смещение микробного состава в сторону условно «провоспалительных» таксонов (рис. 8В).

У больных ЯК с сочетанием с АГ установлены значимые различия при сравнении со здоровыми участниками исследования и пациентами с ССЗ по следующим видам бактерий:

- *Anaerotruncus rubiinfantis*: доля у пациентов с ЯК составила 39,39 %, с ЯК и АГ – 16,67 %, с ССЗ – 85 %, у здоровых участников – 89,47 % ($p < 0,001$);
- *Caproiciproducens* sp. NJN-50: доля у пациентов с ЯК – 12,12 %, с ЯК и АГ – 16,67 %, с ССЗ – 55 %, у здоровых участников – 73,68 % ($p < 0,001$);
- *Sporosoccus eutactus*: доля у пациентов с ЯК – 39,39 %, с ЯК и АГ – 16,67 %, с ССЗ – 45 %, у здоровых участников – 63,16 % ($p < 0,001$);
- *Maliibacterium massiliense*: доля у пациентов с ЯК – 33,33 %, с ЯК и АГ – 16,67 %, с ССЗ – 75 %, у здоровых участников – 84,21 % ($p < 0,001$);
- *Sporobacter termitidis*: доля у пациентов с ЯК – 33,33 %, с ЯК и АГ – 0 %, с ССЗ – 70 %, у здоровых участников – 78,95 % ($p = 0,003$);
- *Oscillibacter valericigenes*: доля у пациентов с ЯК – 57,58 %, с ЯК и АГ – 33,33 %, с ССЗ – 95 %, у здоровых участников – 94,74 % ($p = 0,004$);
- *Rapilibacter cinnamivorans*: доля у пациентов с ЯК – 30,3 %, с ЯК и АГ – 0 %, с ССЗ – 70 %, у здоровых участников – 73,68 % ($p = 0,004$);
- *Eubacterium coprostanoligenes*: доля у пациентов с ЯК – 54,55 %, с ЯК и АГ – 50 %, с ССЗ – 45 %, у здоровых участников – 94,74 % ($p = 0,004$);
- *Flintibacter* sp. KGMB00164: доля у пациентов с ЯК – 66,67 %, с ЯК и

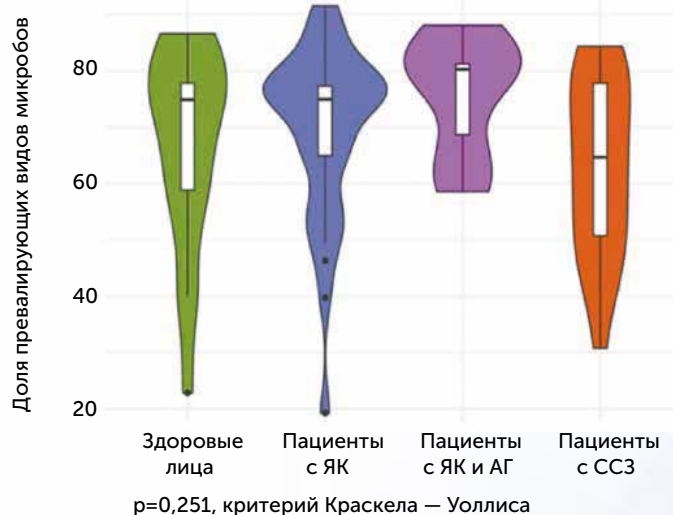
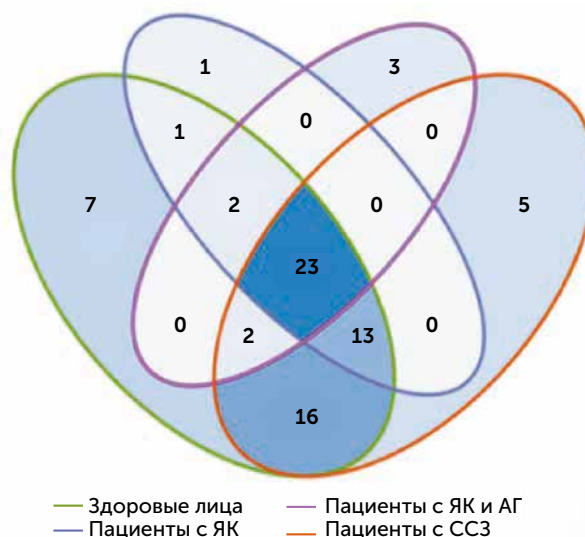


Рисунок 6. Диаграмма Венна, демонстрирующая преобладающие виды микробов

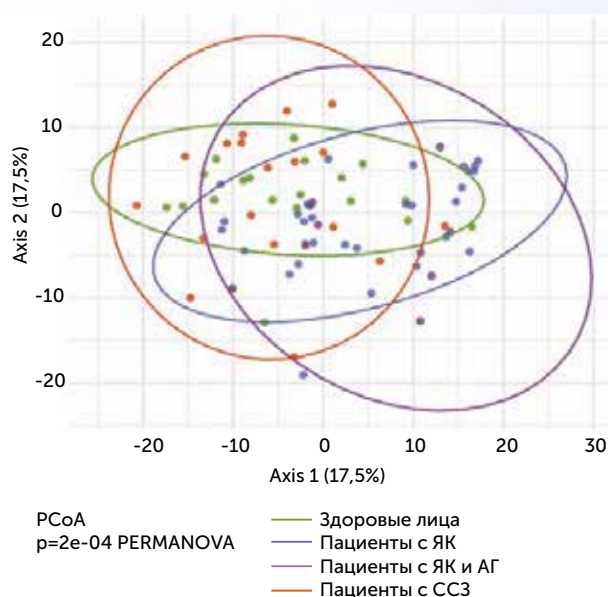


Рисунок 7. β -разнообразие кишечной микробиоты у пациентов исследуемых групп

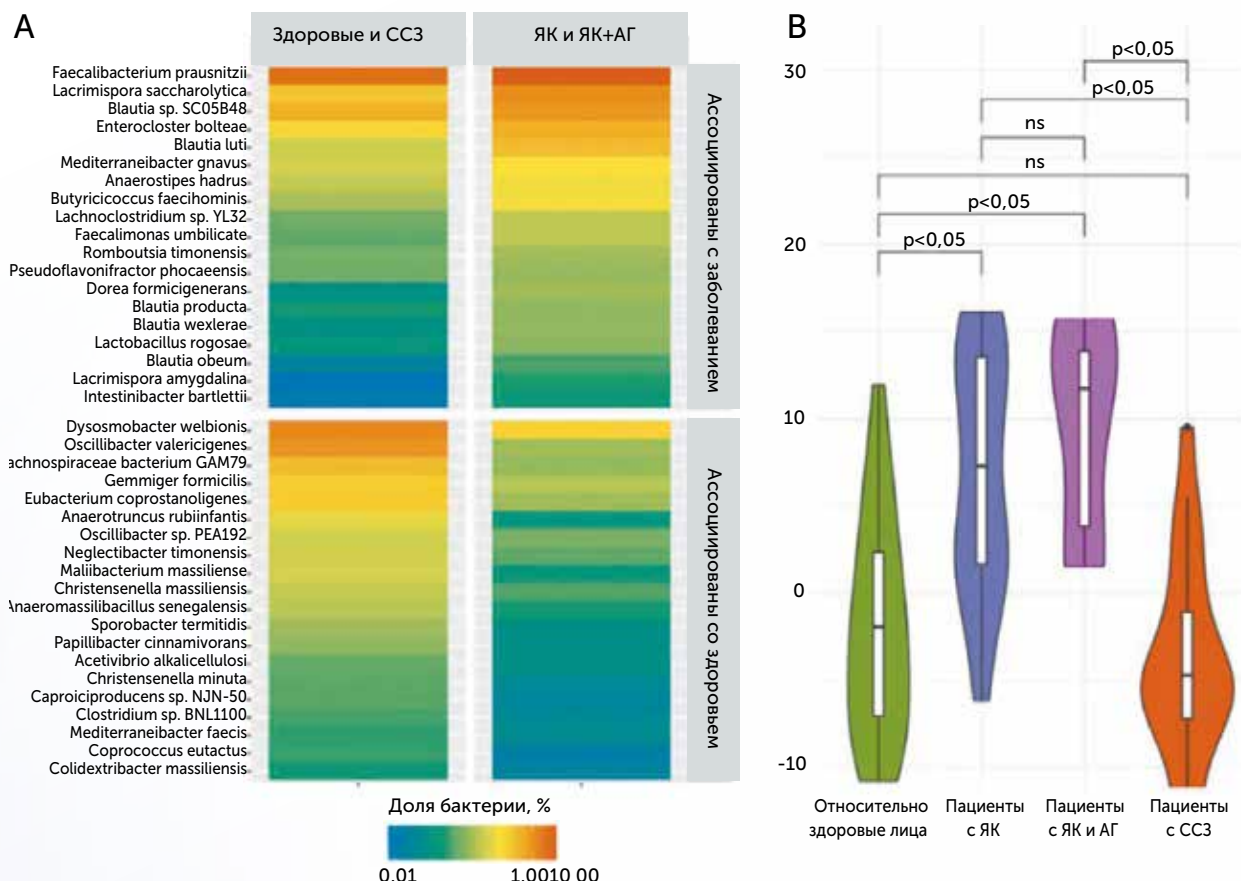


Рисунок 8. Виды бактерий, вносящих наибольший вклад в различия между группами пациентов с ЯК и без ЯК. А – тепловая карта усредненной представленности бактерий, ассоциированных с наличием и отсутствием ЯК; В – баланс групп бактерий в образцах

- АГ – 66,67 %, с ССЗ – 100 %, у здоровых участников – 100 % ($p = 0,004$);
- *Lachnospiraceae bacterium: GAM79* доля у пациентов с ЯК – 57,58 %, с ЯК и АГ – 33,33 %, с ССЗ – 95 %, у здоровых участников – 89,47 % ($p = 0,027$);
 - *Mediterraneibacter faecis*: доля у пациентов с ЯК – 18,18 %, с ЯК и АГ – 33,33 %, с ССЗ – 40 %, у здоровых участников – 73,68 % ($p < 0,001$);
 - *Colidextribacter massiliensis*: доля у пациентов с ЯК – 15,15 %, с ЯК и АГ – 0 %, с ССЗ – 55 %, у здоровых участников – 52,63 % ($p = 0,009$);
 - *Christensenella minuta*: доля у пациентов с ЯК – 24,24 %, с ЯК и АГ – 0 %, с ССЗ – 60 %, у здоровых участников – 63,16 % ($p = 0,008$);
 - *Anaeromassilibacillus senegalensis*: доля у пациентов с ЯК – 36,36 %, с ЯК и АГ – 50 %, с ССЗ – 85 %, у здоровых участников – 73,68 % ($p = 0,020$).

Обсуждение

У пациентов с ЯК состав КМ имеет уникальные отличия в видовой структуре по сравнению со здоровыми людьми. Ключевой вывод исследования заключается в том, что у пациентов с ИБС видовой состав микробиоты кишечника по своему составу ближе к таковому у здоровых участников, чем у больных ЯК. Это подтверждается анализом β -разнообразия – показателя, отражающего степень сходства или различия микробных сообществ между образцами. Близость микробного профиля пациентов с ИБС к здоровым участникам, в отличие от выраженного дисбиоза при ЯК, позволяет предположить, что изменения микробиоты при ССЗ носят менее выраженный характер. В исследовании Н. Liu et al. [15] показано, что у пациентов с ИБС выявлены специфические изменения в виде снижения доли ряда таксонов, но общее α -разнообразие и β -разнообразие

в подгруппе пациентов с ИБС без метаболического синдрома не отличались существенно от таковых у здоровых лиц.

Показатели α -разнообразия, включая видовое богатство и разнообразие КМ, оказались статистически значимо сниженными у пациентов с коморбидной патологией – сочетанием ЯК и АГ. Это свидетельствует о том, что при одновременном наличии ЯК и АГ микробное сообщество кишечника становится менее насыщенным. Снижение показателей α -разнообразия КМ как одной из характерных особенностей ЯК отмечается в большинстве исследований, посвященных изучению микробного профиля при данном заболевании [16, 17]. Согласно метаанализу А. Tsiavos et al. [18], у пациентов с АГ α -разнообразие КМ, как правило, остается стабильным, однако в некоторых случаях чаще наблюдается снижение индекса Shannon, чем индекса

Chao1. В исследовании A.F. Ahmad et al. [19] показано, что у пациентов со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом α -разнообразие не отличалось от такового у группы контроля. Однако в метаанализе M. Choroszy et al. [20] показаны противоположные данные.

Средняя длина секвенированных геномов значимо не отличалась в группах сравнения. Стоит отметить, что данный показатель отражает среднее количество генов на микроорганизм, что определяет стабильность микробного сообщества под воздействием различных внешних факторов, включая диету [21]. Отсутствие значимых различий по сравнению со здоровыми лицами в указанных группах имеет принципиальное практическое значение и указывает на потенциальную эффективность диетической коррекции в качестве вспомогательного метода ведения пациентов как с ЯК, так и с ССЗ.

У пациентов с ИБС и АГ, включая лиц с ЯК и без ЯК, обнаружено статистически значимое снижение доли метаногенных бактерий *Methanobacteriota* ($p = 0,002$) и филума *Verrucomicrobiota* ($p < 0,001$). Последний включает представителя – *A. muciniphila*, который играет важную роль в поддержании целостности слизистого барьера кишечника и регуляции воспалительных процессов. Эти изменения могут отражать нарушение баланса микробиоты, ассоциированного с сердечно-сосудистой и коморбидной патологией [14]. Установлены особенности видового состава КМ у пациентов с ЯК – значимое уменьшение содержания анаэробных бактерий филума *Bacillota*: *A. rubiinfantis*, *S. eutactus*, *M. massiliense*, *O. valericigenes*, *P. cinnamivorans*, *E. coprostanoligenes*, *M. faecis*, которые в норме присутствуют в составе КМ человека. Функциональная значимость этих таксонов изучена недостаточно из-за сложностей культивирования (строгие анаэробы). Известно, что филум *Bacillota*, один из доминирующих типов

бактерий в кишечной микробиоте человека, играет ключевую роль в синтезе короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), различные таксоны участвуют в метаболизме сложных углеводов, синтезе витаминов, ограничивают избыточный рост условно-патогенных бактерий [22].

Экспериментальное исследование *in vivo* на модели мышей с ЯК продемонстрировало аналогичное снижение представительства *A. rubiinfantis* [23]. В этой работе показано, что у пациентов с сочетанием ЯК и АГ содержание *A. rubiinfantis* в образцах кала ниже, чем у пациентов с ЯК без АГ, что позволяет предположить, что коморбидность (ЯК и АГ) усугубляет дисбиотические изменения в КМ. Снижение содержания в образцах кала *A. rubiinfantis* может быть ассоциировано не только с воспалительным процессом в кишечнике, но, вероятно, и с АГ.

Sporosoccus eutactus является важнейшим продуцентом бутирата и ацетата [24]. В ранее проведенных исследованиях показана связь *Sporosoccus* с синтезом нейротоксичных метаболитов, что указывает на потенциальную роль данной бактерии в балансе оси «кишечник – мозг» [25, 26].

S. eutactus способствуют улучшению трофики благодаря продукции КЦЖК и восстановлению экспрессии белков плотных контактов, таких как клаудин-1, окклюдин и ZO-1, и нормализации синтеза муцинов [27], снижение доли данного представителя в КМ коррелирует с увеличением активности воспалительного процесса при ВЗК [28].

Maliibacterium massiliense – недавно описанный таксон, выделенный из образцов фекалий человека [29]. Его открытие расширило представления о таксономическом разнообразии микробного сообщества кишечника, однако функциональная роль и вклад в поддержание гомеостаза остаются практически неизученными. В нашем исследовании продемонстрировано его значимое снижение в

образцах кала у пациентов с ЯК, у пациентов с сочетанием ЯК и АГ, а также у пациентов с ИБС.

Название *O. valericigenes* связано со способностью данного вида продуцировать валериановую кислоту. Данные исследований показывают связь *O. valericigenes* с метаболическим синдромом. Так, в эксперименте на мышах *in vivo* показано, что фекальная трансплантация *O. valericigenes* индуцировала экспрессию сигнатурных генов, приводящих не только к ожирению, но и к другим проявлениям метаболического синдрома [30]. Авторы исследования отнесли таксон к «провоспалительным» представителям. Участие *O. valericigenes* в патогенезе ЯК не изучено. Согласно нашим данным доля этого микроорганизма значимо ниже у пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми участниками исследования.

В образцах кала пациентов с ЯК обнаружено значимое снижение представительства вида *P. cinnamivorans*, известного своей способностью метаболизировать коричную кислоту циннамат (*cinnamivorans* – «поедающий циннамат»), содержащуюся, например, в корице. Несмотря на редкость и низкую представленность в микробиоме, этот таксон привлекает внимание из-за потенциальной роли в ферментации растительных полифенолов и поддержании кишечного гомеостаза. При ожирении и сахарном диабете 2 типа отмечается уменьшение доли этого вида, что указывает на его возможную роль в регуляции липидного и углеводного обмена [31]. В то же время исследований, изучающих связь ВЗК с *P. cinnamivorans*, в литературе не представлено. Согласно нашим данным, у пациентов с сочетанием ЯК и АГ данный вид в представленных образцах обнаружен не был, однако у пациентов с ИБС его доля составила 70 %, а у здоровых участников – 73,68 %.

Eubacterium coprostanoligenes играет ключевую роль в метаболизме холестерина, согласно данным литературы [32]. Низкая численность этого представителя типа

Bacillota ассоциирована с гиперхолестеринемией и повышенным риском атеросклероза. В исследовании Y. Liu et al. [33] показано, что у пациентов с ИБС его доля в микробиоте снижена на 30–40 %. В нашем исследовании представленность *E. coprostanoligenes* в образцах кала у пациентов с ЯК, пациентов с сочетанием ЯК и АГ, а также больных ИБС значимо ниже, чем у практически здоровых участников исследования, что заслуживает особого внимания с позиции потенциальной роли в развитии коморбидных состояний.

Представленность *Mediterraneibacter* (базионим *Ruminococcus*) *faecis* у пациентов всех групп также ниже, чем у практически здоровых участников, согласно нашим данным. В исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, было показано, что основные различия между пациентами с ВЗК и здоровыми участниками заключаются по многим таксонам, один из которых – *M. faecis* [34]. Примечательно, что в нашем исследовании у пациентов с АГ и ИБС их содержание значимо меньше, чем у здоровых участников исследования.

В общей сложности представленный анализ показал, что снижение содержания 14 бактериальных таксонов, представителей филума Bacillota, ассоциировано с ЯК, что углубляет представления о роли КМ в патогенезе данного заболевания и расширяет перечень потенциальных микробных биомаркеров.

Заключение

У пациентов с ЯК выявлены значимые отличия в видовом составе КМ по сравнению со здоровыми лицами. Наблюдается снижение представительства филума Bacillota, включая *A. rubiinfantis*, *C. eutactus*, *E. coprostanoligenes* и других таксонов, участвующих в синтезе КЦЖК и поддержании кишечного барьера, что подтверждает центральную роль дисбиоза в патогенезе ЯК. Микробный профиль пациентов с ИБС демонстрирует структурное сходство с нормой, что подтверждается анализом β -разнообразия. В представленном исследовании выявлены специфические изменения для пациентов с кардиоваскулярной патологией: снижение доли *Methanobacteriota* и *Verrucomicrobiota* (включая *A. muciniphila*), а также уменьшение доли *E. coprostanoligenes*, что, вероятно, связано с риском атеросклероза. Предполагаем, что указанная альтерация может носить вторичный характер на фоне системных метаболических нарушений либо развиваться первично в результате особенностей питания пациентов с ИБС и АГ, что предрасполагает к появлению данной патологии. Сочетание ЯК с АГ, вероятно, усугубляет дисбиоз: у таких пациентов наблюдается наиболее выраженное снижение α -разнообразия (видовое богатство и равномерность) и критическое уменьшение ключевых бутират-продуцентов (*Coprococcus eutactus*,

A. rubiinfantis). *M. massiliense* и *P. cinnamivorans* – малоизученные маркеры дисбиоза при ЯК, требующие дальнейшего анализа. *O. valericigenes* (продуцент валериановой кислоты) ассоциирован с метаболическим синдромом, а его снижение при ЯК может отражать активацию противовоспалительных механизмов.

Клиническая значимость полученных данных заключается в установленном снижении в образцах доли *E. coprostanoligenes* и *M. faecis* – потенциальных биомаркеров риска коморбидных состояний (ЯК + АГ, ИБС). Стабильность средней длины геномов микробиоты у пациентов с ИБС и ЯК предполагает возможность коррекции дисбиоза посредством сбалансированной диеты. Перспективными направлениями являются изучение функциональной роли редких таксонов (*Maliibacterium*, *Papillibacter*) в синтезе метаболитов и модуляции иммунитета, а также разработка персонализированных подходов, направленных на восстановление бутират-продуцирующих бактерий при коморбидной патологии.

Результаты исследования расширяют понимание роли микробиоты в развитии ЯК и ССЗ, подчеркивают важность комплексного подхода к коррекции дисбиоза при коморбидных состояниях.

Список литературы находится в редакции

Сведения об авторах:

Бикбаева Галия Равильевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9252-9152

Ливзан Мария Анатольевна – д.м.н., член-корр. РАН, профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-6581-7017

Блох Алексей Игоревич – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; заместитель директора по научной работе ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора; 644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7; ORCID iD 0000-0002-0756-2271

Лисютенко Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0003-4088-240X

Запоренко Маргарита Юрьевна – заведующая отделением кардиологии БУЗОО «ОКБ»; 644111, Россия, г. Омск, ул. Березовая, д. 3.

Романюк Алиса Евгеньевна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-6308-4377

Машнин Михаил Юрьевич – студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0009-0007-8493-3690

Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-10035). Конфликт интересов отсутствует.

Применение пробиотиков в клинической практике: новые реалии и перспективы

13 марта 2025 г. состоялся открытый международный «Экспертный совет по разработке методических рекомендаций применения пробиотиков в клинической практике», модератором которой была Ташенова Гульнара Талиповна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней им. проф. Н.А. Барлыбаевой КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, главный внештатный педиатр Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Гульнара Талиповна представила коллегам мероприятия экспертного совета по использованию пробиотиков в медицинской практике и обозначила цель проводимого мероприятия как представление научно обоснованных данных о роли мультиштамменных пробиотиков в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта и их использование особенно на фоне антибактериальной терапии. Гости из г.Астаны и г.Москвы поделились новейшими научными данными и собственным практическим опытом применения этих препаратов, сделав акцент на гастроэнтерологических проблемах, в том числе в педиатрии.

Участниками экспертного совета стали **Руженцова Татьяна Александровна**, доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе Института эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского, профессор кафедры внутренних болезней Московского университета РИАВИС; **Зольникова Оксана Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, главный внештатный гастроэнтеролог Центрального федерального округа Российской Федерации; **Рахметова Венера Саметовна**, врач гепатолог, гастроэнтеролог доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Медицинского Университета Астана, президент Общества специалистов гепатологического профиля; **Сатыбаева Рашида Темирхановна**,



кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом кардиоревматологии и гастроэнтерологии «Медицинского университета Астана».

Д.м.н. Рахметова Венера Саметовна представила сообщение на тему «**Основные концепции, достижения и перспективы в изучении и коррекции состава кишечной микробиоты**». Кишечная микробиота представляет собой одну из самых сложных и многообразных микробных экосистем в организме человека. Более 60% общего количества микроорганизмов сосредоточено именно в желудочно-кишечном тракте и насчитывает сотни разных видов микроорганизмов. Неоднократно в литературе указывалось, что по численности микробные клетки превышают суммарное количество человеческих клеток.

В верхнем отделе кишечника состав микрофлоры представлен стрептококками. В дистальном

направлении постепенно возрастает содержание лактобацилл, и в толстой кишке преобладают бифидобактерии. Содержание колониеобразующих единиц (КОЕ) в одном грамме внутриспросветного содержимого по мере продвижения от желудка до толстой кишки увеличивается, и одновременно с этим возрастает доля анаэробных микроорганизмов и снижается их окислительный потенциал.

В толстой кишке здорового человека количество микроорганизмов составляет 10^{10-11} КОЕ/г фекалий, преобладают анаэробные виды бактерий (до 90%): бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, вейлонеллы, пептострептококки, клостридии. Аэробы (до 10%) представлены кишечной палочкой, лактозонегативными энтеробактериями (протей, энтеробактер, цитробактер и др.), энтерококками, стафилококками и дрожжеподобными грибами.

Проект, который называется «Микробиом человека», был ини-

цирован Национальным институтом здравоохранения Америки для того, чтобы лучше понимать микрофлору человека и их значение для человеческого здоровья. Этот проект был начат в 2014 году для того, чтобы развить ресурсную базу для характеристики микробиома и пояснения роли микробов в состоянии здоровья и болезни человека.

Микроскопическое исследование здорового человеческого тела выявило, что микробные клетки по количеству превосходят истинно человеческие клетки примерно в 10 раз.

Проект был разделен на фазы. Первая фаза – разработка наборов данных последовательности ДНК и вычислительных инструментов для того, чтобы охарактеризовать микробиомы у здоровых людей и у людей с определенными заболеваниями, которые связаны с микробиомом.

Вторая фаза – создание интегрированных наборов данных о множественных биологических свойствах как микробиома, так и хозяина. И целью этого проекта явилась разработка набора данных и инструментов, которые сообщество может использовать для того, чтобы оценить биологические свойства микробиома и хозяина. И, кроме того, это новые идеи для того, чтобы лучше понять само здоровье и болезни человека.

Основные достижения проекта:

- Секвенирование. Методом секвенирования проводилось более 3000 референтных бактериальных геномов, которые были выделены из человеческого тела.
- Всесторонний профиль микробиома более 300 здоровых людей. Здесь имеется крупнейший в мире набор данных о последовательности метагенома из одной человеческой когорты.
- Это единственный в мире полный набор данных о составе сообщества бактерий, грибов, вирусов простейших из одной когорты.
- Интегрированы наборы данных о метагеномных, транскриптовых, белковых и метаболитных

профилях как микробиома, так и хозяина в нескольких человеческих когортах. И к концу 2017 года исследователи этого проекта уже опубликовали более 650 научных статей, которые были процитированы 70 тысяч раз. Кроме этого, интересные находки были в процессе исследования. То есть микробы вносят в дело выживания человека больше гена, чем сами гены человека.

Проект выявил неожиданные находки. Метаболическая активность микробиоты, в том числе процессы усвоения жиров, определяется не идентичными видами бактерий, а их таксономическим и функциональным разнообразием.

микробиоценоза на основе секвенирования гена 16S рибосомальной РНК. Это распространенный способ анализа бактерий для того, чтобы понять рядовые разнообразия. Он основан на секвенировании гена 16S РНК, т. е. рибосомальной РНК. Ген очень удобен тем, что позволяет подобрать универсальные праймеры, что дает возможность идентифицировать различные таксономические единицы.

Что мы знаем о нормальной микробиоте? Это те функции, которые она выполняет:

- Защита происходит за счет нормальной работы микробиоты.
- Пищеварение нормальное, т. е. переваривание, всасывание веществ.



В Казахстане уже используется секвенирование нового поколения – это современный метод, который позволяет расшифровывать генетические последовательности с высокой точностью и скоростью. Он помогает выявлять новые гены, геномы и даже определять ранее неизвестные микроорганизмы. Это высокопроизводительная технология, которая открывает большие возможности в диагностике и науке.

Одним из преимуществ метода секвенирования является возможность многократного прочтения каждой молекулы ДНК, что, безусловно, повышает точность идентификации генетических изменений. Финальным этапом подготовки образца становится создание библиотеки фрагментов ДНК, снабженных адаптерами с обеих сторон, что позволяет провести анализ структуры

- Перистальтика – нормальная перистальтика кишечника, которая должна присутствовать.
- Обмен веществ, т. е. это расщепление белков, жиров, углеводов, желчных кислот, холестерина, витаминов.
- Выработка витаминов группы В, К и витамин С.
- Имунитет, т. е. микробиота ЖКТ участвует в выработке антител, интерфероны, интерлейкинов.

Коррекция дисбиоза. Пробиотики – это препараты, содержащие живые микроорганизмы, которые при естественном способе введения в адекватных количествах оказывают влияние на микробиом кишечника.

Существуют определенные требования к штаммам бактерий,

используемых в составе пробиотиков: не каждая бактерия может считаться пробиотической – она должна обладать строго определенными свойствами, подтвержденными научными исследованиями и клиническими испытаниями.

- должны быть выделены от здоровых и должны быть идентифицированы до вида по фенотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- быть способным к колонизации кишечника;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении и патогенных, и условно-патогенных микроорганизмов.
- обладать высокой жизнеспособностью и биологической активностью;
- устойчивость ко многим физико-химическим факторам, т. е. кислотность, температура;
- обладать антибиотикоустойчивостью;
- быть безопасными для людей, включая иммунно-биологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильны по биологической активности и, конечно же, удовлетворять технологическим требованиям.

Пробиотики не должны угнетать нормальный микробиоценоз, обладать патогенностью, и только доказавшие свою клиническую эффективность в плацебо контролируемых исследованиях штаммы могут быть использованы для производства пробиотиков.

Микробиота кишечника человека состоит из более чем тысячи видов микроорганизмов – есть нормальные полезные бактерии (бифидо- и лактобактерии), условно-патогенные бактерии, патогенные бактерии (сальмонеллы, шигеллы, эшерихии).

Задачи применения пробиотиков – восстановление соотношения апатогенных и условно-патогенных микроорганизмов и плюс элиминация патогена, и восстановление кишечного барьера. По восстановлению кишечного барьера это

снижение агрессии патогенных микробиомов, улучшение функций кишечника, уменьшение диспептических симптомов, восстановление пищеварения, уменьшение воспаления, повышение иммунитета, восстановление обменных процессов и снижение риска хронических воспалительных заболеваний.

Нормализация состава микробиоты – это один из важных факторов, который улучшает работу желудочно-кишечного тракта. И пробиотики восстанавливают нормальную микробиоту за счет того, что бифидобактерии вступают в конкуренцию (антагонизм) с патогенами за место на кишечной стенке, пробиотики поддерживают нормальный уровень pH в полости кишки, самостоятельно вырабатывают бактерицидные вещества и за счет стимуляции ToE-рецепторов снижается выработка провоспалительных цитокинов. И это, соответственно, ведет к снижению воспаления стенки кишечника.

В феврале 2023-го года Всемирная гастроэнтерологическая организация WGO опубликовала обновленные рекомендации «Пробиотики и пребиотики». Что нового в этих рекомендациях, относительно представленных ранее в 2017-м году? Появились новые показания для применения пробиотиков у взрослых, а именно профилактика лечения кандидоза полости рта, профилактика диареи, связанной с лучевой терапией и связанной с энтеральным питанием. На сегодняшний день появились новые показания к применению пробиотиков у детей. К ним относятся инфекции, вызванные *Clostridioides difficile*, панкреатит, а также неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Следует отметить, что в актуализированном проекте клинического протокола, который уже подан на рассмотрение, принято современное название данной патологии – **метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП)**. Это наименование более точно отражает патогенетическую суть заболевания и

соответствует международной терминологии.

Представлено более 180 новых исследований, которые были приведены при разработке клинических рекомендаций WGO 2023 года. Кроме того, WGO рассматривает как отдельные штаммы пробиотиков, так и их комбинации, что подтверждено необходимыми типами исследований и уровнями доказательности у взрослых.

Таким образом, при лечении острой диареи у взрослых, а также антибиотико-ассоциированной диареи, рассматриваются к применению не только отдельные штаммы пробиотических микроорганизмов, но их комбинации, обладающие синергетическим эффектом.

Рекомендуется опираться на практическое европейское справочное руководство «Пробиотики в лечении симптомов заболевания нижних отделов ЖКТ в клинической практике», в котором представлены принципы применения пробиотиков. Также указана обширная доказательная база, которая увеличивается с каждым годом – в 2015 году доказательных баз исследований было более 2000, а в 2024 году их количество практически достигло 7000, то есть доказательная база эффективности применения пробиотиков увеличивается. И в заключение стоит подчеркнуть, что микробиом кишечника играет важную роль в здоровье пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а пробиотики представляют собой многообещающий метод терапевтического вмешательства.

Профессор Руженцова Татьяна Александровна представила сообщение на тему **«Дисбиотические нарушения при острых респираторных инфекциях: диагностика, терапия, профилактика»**, в котором подробно осветила дисбиотические нарушения при острых респираторных инфекциях.

Острые респираторные инфекции стоят на первом месте по частоте распространенности у детей и взрослых, их значительное

ических нарушений

2. Молекулярно-генетические методы выявления и идентификации микроорганизмов (ММР, 16S секвенирование, полногеномное секвенирование)



— масс-спектрометрическая идентификация культивируемых микроорганизмов

рациональный (бактериологический) – посев на питательные среды; определение видовой принадлежности с помощью серологическим методом.



отдельных видов (как данность биоты)



количество, но многие случаи не регистрируются, так как взрослые обращаются за медицинской помощью при ОРВИ и ОРЗ гораздо реже, чем родители с детьми.

Респираторные инфекции нередко становятся причиной обострений, а в некоторых случаях и старта тяжелых патологий, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, которые очень часто связаны именно с эпизодом респираторной инфекции у человека, не вовремя выявленного, неправильно пролеченного. При этом доказано, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний после эпизодов ОРЗ, ОРВИ возрастает в 5-7 раз, а при отдельных патологических факторах и больше.

Итак, что на сегодняшний день известно, какая защита от острых респираторных инфекций? Это собственные механизмы человека, самоочищение, вымывание, чихание, кашель. Это естественные механизмы защиты и своевременного введения возбудителей. Это антиадгезивные факторы (секреторный иммуноглобулин, продукты секретов), биоцидные и/или биостатические факторы секретов (лизоцим, пероксидаза, лактоферрин и др.), макрофаги. И отдельно выделяют нормальную микробиоту, обеспечивающую колонизационную резистентность.

Как показывают результаты исследований, нормальная микробиота, пробиотические штаммы значительно влияют на все пере-

численные выше факторы защиты организма, а также на их активность и количество. Отсюда следует вывод, что состав микробиоты является основной защитой от многих, фактически от всех респираторных инфекций и от других заболеваний. В настоящее время уже очевидно, что важны не только известные бифидо- и лактобактерии, а важно их разнообразие.

Новыми методами исследований с помощью 16S-секвенирования в некоторых ситуациях и полногеномного секвенирования подтверждено, что у здоровых людей, у тех, кто не заболевает даже при контакте с больными респираторными инфекциями, имеется достаточно высокое разнообразие нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей. Какое значение имеют альфа-гемолитические стрептококки? Очень часто бывают предложения, что их нужно элиминировать, ликвидировать. Надо понимать, что в составе нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей преобладают фермикуты, а это как раз различные альфа-гемолитические, гамма-гемолитические стрептококки. Это и лактобактерии, которых меньше, а также присутствуют бифидобактерии. И стафилококки, и гемофильная палочка, моракселлы, коринобактерии, эшерихии, протеи и многие-многие другие представители такого большого сообщества микроорганизмов могут и должны обязательно выявляться у пациентов и у обычных людей.

Что происходит, когда развивается дисбиоз, когда начинает преобладать какой-либо из нередко именно условно-патогенных представителей, когда становится меньше необходимых микроорганизмов? На что жалуется пациент? Это дискомфорт в полости рта, сухость, жжение, першение, неприятный запах. При прогрессировании только дисбиотических изменений, при дисбалансе микробиома отмечают фактически типичные для респираторной инфекции проявления – боли в горле, дискомфорт при глотании, ощущение кома в горле, кашель, даже без какого-то нам хорошо известного этиологического фактора. Очень часто у таких пациентов наблюдаются жалобы на диарею, тошноту, дискомфорт после еды, изменение аппетита и различные нарушения со стороны практически всех органов.

Может страдать и эндокринная система, и репродуктивная, и нервная, конечно, все системы и органы человека. Что наблюдается у пациентов при хронических фарингитах? Очень часто дифференциальная диагностика проводится с трудом, поскольку жалобы сходные и патологические процессы очень тесно связаны друг с другом. Одно состояние быстро может перейти в другое, поскольку дисбиоз является проявлением снижения общей резистентности организма, следовательно такие пациенты имеют высокую вероятность быстрого проявления практически любых респираторных инфекций – вирусных, бактериальных. Наблюдается присутствие стрептококков, в частности бета-гемолитического стрептококка группы А, который нередко становится причиной серьезных осложнений. Известно, что он ассоциирован с проявлениями таких заболеваний как ревматизм и острый постстрептококковый гломерулонефрит. К сожалению, в последнее время эти диагнозы стали реже звучать в клинической практике, и специалисты иногда упускают их из вида. Однако за-

бывать о них нельзя, поскольку в практике все чаще встречаются поздно диагностированные случаи, уже сопровождающиеся тяжелыми осложнениями, обусловленными именно воздействием бета-гемолитического стрептококка группы А. Важное значение также имеют эшерихия, стафилококк, гемофильная палочка, кандиды, синегнойная палочка, нейссерия, то есть наблюдается значительное количество возбудителей, часть из которых присутствует в норме у здоровых людей.

Это серьезный вопрос для научных исследований, которые постоянно проводятся. При острых респираторных инфекциях методом ПЦР диагностики выявляются риновирусы, парагрипп, SARS-CoV-2, аденовирусы, у некоторых пациентов вирус Эпштейн-Барр, вирус герпеса человека шестого типа, а также другие представители – бактерии, грибы, часто патогенная микробиота представлена ассоциациями из 2-3 и более микроорганизмов. Нередко у пациентов выявляется типичный сезонный возбудитель респираторной вирусной инфекции и герпес, вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирус и бактериальные представители.

Результаты одного из недавних исследований показали, что при остром стрептококковом тонзиллите, вызванном бета-гемолитическим стрептококком группы А, в микробиологическом анализе нередко выявляется широкий спектр сопутствующих микроорганизмов. Помимо самого возбудителя обнаруживаются стафилококки, другие виды стрептококков, клебсиеллы, коринобактерии, цитробактер, анаэробы, протеи и другие представители условно-патогенной микрофлоры. Это подтверждает наличие полимикробных ассоциаций, особенно в случаях затяжного или осложненного течения заболевания. В то же время, при анализе микробиоценоза у здоровых лиц также определяется широкий спектр микроорганизмов, таких как стрептококки, стафилококки, энтерококки, дрожжеподобные

грибы рода *Candida* и др. Однако в этих случаях не выявляются штаммы, ассоциированные с выраженной патологией, что подчеркивает важность количественного и качественного состава микробиоты, а также роль патогенных штаммов в развитии воспалительных заболеваний. Поэтому рекомендуется оценивать разнообразие и значимость каждого из выявленных микроорганизмов.

Еще одно исследование показало, что у тех пациентов, которые часто болеют респираторными вирусными инфекциями, нередко наблюдают различные психиатрические, неврологические отклонения. Поэтому были проанализированы показатели пациентов из группы с психиатрической и неврологической патологией. В эту группу вошли пациенты с шизофренией, шизотипичными расстройствами, паркинсонизмом и некоторыми другими состояниями. Результаты исследования подтвердили, что у пациентов из группы с психиатрической и неврологической патологией существенно отличались показатели состава микробиома в кишечнике от тех, кто не имеет такой патологии.

В группе с частыми ОРВИ и психиатрической или неврологической патологией часто определяется большое количество синегнойной палочки, коринобактерий, энтеробактер, цитробактер, стафилококк золотистый и *E.coli* гемолитическая при низком содержании лактобактерий. Проведенный анализ в сравнении с пациентами без психиатрической и неврологической патологии и теми, кто болели довольно редко (один, максимум два раза в год легкого ОРВИ без осложнений) подтвердил, что уровень бифидобактерий между группами существенно не различался. Однако в основной группе, у часто болеющих детей с сопутствующей психиатрической или неврологической патологией, дисбиотические изменения были выражены значительно сильнее, у большинства из них наблюдался дисбиоз III степени, реже II степени.

При этом:

- II степень характеризовалась преобладанием условно-патогенной флоры,
- III степень – наличием патогенной микрофлоры, нередко в высоких концентрациях.

Важно подчеркнуть, что у здоровых детей подобных изменений не наблюдалось ни в одном случае, что подчеркивает значимость индивидуального состояния микробиоты в общей клинической картине часто болеющего ребенка, особенно при наличии фоновых нарушений.

Каким образом проводится диагностика? Стандарт – это микробиологический метод исследования, но он не дает такого разнообразия показателей и достаточно уже устаревший. Более рационально применять молекулярно-генетические методы выявления – ПЦР, однако большее количество необходимых данных предоставляет не 16S-секвенирование, а полногеномное секвенирование. Оно достаточно дорогое, трудоемкое, затратное, но полученные результаты позволяют сделать вывод, что это исследование является обязательным. Сложность состоит в том, что полученные результаты полногеномного секвенирования сложно трактовать из-за большого объема данных.

Говоря о респираторной инфекции, следует вспомнить о том, что значительное количество препаратов, таких как антисептики, которые при респираторных инфекциях широко применяются локально, и антибиотики вызывают изменения состава микробиома. Поэтому у пациентов, у которых не происходит выздоровления без антибиотика, отмечено частое проявление повторных заболеваний в течение двух-трех недель, в очень короткие сроки. Подтверждено, что это происходит из-за нарушения микробиома, и после терапии отмечается длительное восстановление без применения каких-либо препаратов пробиотиков. В случае добавления препаратов пробиотиков в подобных случаях отмечается

восстановление более быстрое, а в некоторых случаях удается фактически сгладить этот неблагоприятный механизм, даже если пациент получает антибиотик.

Следует еще раз акцентировать внимание практикующих врачей – местнодействующие антибиотики и антисептики оказывают выраженный отрицательный эффект для состава микробиома полости рта, поэтому на фоне приема антибиотиков с первых дней, с первого приема антибактериального препарата рекомендуется назначение пробиотика.

Как показывают данные исследований, микрофлора восстанавливается достаточно активно несмотря на то, что потенциально антибиотик и антисептик могут противостоять действию пробиотика.

Одно из исследований, проведенное Руженцовой Т.А. и ее сотрудниками, было посвящено именно вопросу взаимодействия/противодействия антибиотиков и пробиотических препаратов. Научно-исследовательская работа «Выделение и родовая идентификация пробиотических микроорганизмов из образцов ЛАКТОБАЛАНС, изучение их ростовых свойств и антибиотикорезистентности», которая проводилась в 2023 году, была посвящена препарату ЛАКТОБАЛАНС и компонентам, которые в него входят.

На практике врачи часто рекомендуют пробиотики после курса антибактериальной терапии, из-за боязни, что все компоненты пробиотика будут практически уничтожены антибиотиками. Основной задачей исследования было определить устойчивость к распространенным антибиотикам микроорганизмов, входящих в состав препарата ЛАКТОБАЛАНС, вместе и по отдельности, определить устойчивость каждого вида бактерий к высоким концентрациям антибиотиков (вторая задача) и получить выводы о возможности совместного применения пробиотика ЛАКТОБАЛАНС с антибиотиками (третья задача). Исследованиями

были выбраны препараты, которые часто применяются на практике гастроэнтерологами, педиатрами и гинекологами, и среди этих препаратов были основные – это оксациллин, амоксициллин с клавулановой кислотой, азитромицин, кларитромицин, цефиксим, ципрофлоксацин, левофлоксацин и метронидазол.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе определялась жизнеспособность пробиотических бактерий в составе препарата ЛАКТОБАЛАНС, определялось соответствие полученных штаммов с заявленными производителями. На втором этапе определялась антибиотикорезистентность выделенных штаммов и консорциума полного состава с дозозависимой антибиотикорезистентностью этих компонентов. Использовались два известных метода – диско-диффузионный, который определяет границу, диаметр, отсутствие задержки роста бактерий, метод определения минимальной ингибирующей концентрации с помощью полосок для определения чувствительности к антибиотикам в разной концентрации. Последний метод считается более результативным и адекватным стандартом для лаборатории, чем диско-диффузионный метод.

Результаты показали, что устойчивость как отдельных видов бактерий, входящих в состав пробиотика ЛАКТОБАЛАНС, так и консорциума в целом была четко выражена к оксациллину, цефиксиму, ципрофлоксацину и метронидазолу. То есть эти препараты не влияли на жизнеспособность составляющих препаратов ЛАКТОБАЛАНС. При применении этих антибиотиков можно иметь уверенность, что пробиотический препарат ЛАКТОБАЛАНС будет работать, будет сохраняться, а при использовании других пробиотических препаратов будет необходимо компенсировать потери микрофлоры, что вероятно приведет к удлинению курса терапии, увеличению длительности приема пробиотического препарата и последующему восстановлению

микрофлоры уже после окончания курса антибактериальной терапии. В заключение исследования было сформулировано, что назначение линейки пробиотиков ЛАКТОБАЛАНС на основе антибиотикорезистентных штаммов в сочетании с антибиотиками при комплексной терапии большого ряда заболеваний позволит составить принципиально новые схемы лечебной коррекции и профилактики дисбиотических состояний.

В составе капсул ЛАКТОБАЛАНС содержится не менее 5 миллиардов пробиотических микроорганизмов лакто- и бифидобактерий. Каждая капсула имеет такой pH-зависимый механизм высвобождения бактерий, что позволяет решить вопрос выживаемости этих бактерий в агрессивной среде желудка и двенадцатиперстной кишки. Доказано, что эффективность препарата ЛАКТОБАЛАНС подтверждена в эксперименте с конкретными антибактериальными препаратами. Для взрослых рекомендация назначать с перечисленными антибиотиками один раз в день по одной капсуле препарата ЛАКТОБАЛАНС, для детей препарат также рекомендован к применению. Упаковка рассчитана на месяц приема.

На сегодняшний день, основываясь на результатах проведенных исследований, можно сделать вывод о том, что состав микробиома влияет на количество и на течение инфекционных и неинфекционных заболеваний. Коррекция состава микробиома с помощью пробиотических препаратов сокращает продолжительность клинических симптомов, снижает вероятность и выраженность последующих эпизодов заболеваний и респираторных, и других. В случае назначения антибактериальных лекарственных средств терапия пробиотическим препаратом должна начинаться с момента начала приема антибактериальной терапии.

Известно огромное количество пробиотических составов, однако не все пробиотические препараты одинаковые, и рекомендуется использовать те, которые достаточно

изучены и подтвердили свою эффективность и в экспериментальных, и в клинических исследованиях. Пробиотический препарат ЛАКТОБАЛАНС содержит известные пробиотические штаммы, которые позволяют предотвращать или компенсировать дисбиотические нарушения при применении антибактериальных препаратов. Современный механизм по зависимой активации повышает выживаемость штаммов, несмотря на агрессивную среду желудка.

Главный внештатный гастроэнтеролог Российской Федерации **Зольникова Оксана Юрьевна** представила сообщение на тему «Микробиота и истоки респираторных заболеваний. Фокус на бронхиальную астму». На сегодняшний день именно бактериальный спектр микробиота в фокусе внимания специалистов, но следует учитывать наличие комменсальных грибов, которые составляют миком человека, а также определенных индивидуальных вирусов.

Бактерий в кишечнике чрезвычайно много, однако стоит обратить внимание также на микробиоту респираторного тракта. Долгое время считалось, что легкие стерильные. И исходно даже исследование бронхолегочной системы не было включено в тот самый проект микробиота человека. Лишь позже экспериментальным путем, фактически как многие открытия в медицине происходят случайно, было отмечено, что микробиота респираторного тракта также существуют. Конечно, бактерий там не столь много, как в других органах и системах. По предварительным оценкам на один сантиметр бронхиальной поверхности приходится всего лишь порядка двух тысяч бактериальных геномов. Это существенно меньше, чем население желудочно-кишечного тракта. Но бактерии также разнообразны.

Для того, чтобы микробиота респираторного тракта была в собственном балансе, необходимы три важнейших фактора, которые под-

держивают его постоянство. Это микробная эмиграция – бактерии вдыхают из окружающей среды, происходит их микроаспирация и дисперсия по слизистой оболочке. Крайне важен фактор микробной элиминации при помощи кашля, при помощи мукоцилиарного клиренса. И, конечно, респираторный тракт чрезвычайно различается по условиям обитания для бактерий на всем своем протяжении. Разная поверхность, разная pH, выработка сурфактанта, содержание кислорода и углекислого газа. Все эти условия определяют именно спектр бактериальных сообществ, их разнообразие, которые присутствуют и представлены в тех или

ских микробиота.

Метод секвенирования позволил подтвердить, что плацентарная микробиота, возможно, служит таким базисом для последующего формирования микробиоты орофарингеальной и желудочно-кишечного тракта.

Микробиота кишечника представлена различными бактериальными типами – фермикуты, бактероиды, протеобактерии, актинобактерии. В практике остается чуть меньше возможности для идентификации микробиоты, но все научное сообщество работает над тем, чтобы в арсенале специалистов были более доступные и удобные методы, например ПЦР-

Респираторного тракта

см² бронхиальной поверхности
одится порядка 2000 бактериальных геномов.
M. Hilty (2010), Charlson E.S. (2011)



иных отделах бронхолегочной системы.

Исследователям работы 2019 года удалось показать возможность внутриутробного формирования микробиоты. До недавнего времени считалось, что устойчивая колонизация микроорганизмами начинается после рождения ребенка. Сейчас получены данные о том, что микробиота может закладываться во время внутриутробного развития ребенка. И здесь результаты исследования ошеломляющие. Для деток, рожденных в срок, и для деток, которые родились раньше времени, исследовалась микробиота орофарингеальная, мекония и фекальная. Во всех случаях значительный вклад в состав микробиоты вносила плацентарная, материн-

диагностика, а также решение вопроса о праймерах, которые подбираются в те или иные наборы и возможности изучения метаболической активности микробиоты.

Посредством самих бактерий, посредством активации иммунной системы микробиота влияет на отдаленные органы и системы, формируя так называемые функционально активные оси. Микробиота кишка-мозг, микробиота кишка-печень, микробиота кишка-сердце, кишка-легкие.

Сегодня в патогенез практически всех хронических неинфекционных заболеваний человека включены изменения в составе микробиота. Микробиота ось кишка-легкие изучается достаточно давно, но новая волна ее изучения была

связана с новой коронавирусной инфекцией, когда стало очевидным, что при разном бактериальном спектре в составе кишечной микробиоты пациенты лучше или хуже переносят новую коронавирусную инфекцию. Сами бактерии, бактериальные метаболиты через кровеносную систему и те иммунные клетки, которые они активируют, влияют на состояние бронхолегочной системы. Состояние бронхолегочной системы влияет на состояние желудочно-кишечного тракта. Поэтому эта ось двуправленная, кишечник влияет на состояние бронхолегочной системы, а легкие, возможно, в меньшей степени, влияют на состояние желудочно-кишечного тракта.

Что же происходит непосредственно в стенке кишечника? Бактерии и бактериальные метаболиты взаимодействуют с очень богатым рецепторным аппаратом. Это и НОД-рецепторы, и ТОЛ-подобные рецепторы, и рецепторы дендритных клеток. Бактерии и бактериальные метаболиты участвуют в поддержании проницаемости слизистой эпителиального барьера, а в подслизистой оболочке влияют на дифференцировку термогуляторных лимфоцитов. Их влияние определяет вектор иммунного ответа.

Если бактерии взаимодействуют именно на иммунные клетки, то будет провоспалительный иммунный ответ. Если же противовоспалительные цитокины, то развиваются противовоспалительные эффекты микробиоты. И действительно, микробиота в настоящее время рассматривается как фактор, определяющий развитие, созревание и реактивность нашей иммунной системы.

Мы обсуждаем на сегодняшний день данные о том, что микробиота формируется внутриутробно, и в этом плане важным элементом является здоровье женщины и динамика процесса беременности. Следующим важным этапом является способ рождения малыша, особенности вскармливания в раннем периоде и на протяжении

всей жизни, прием тех или иных лекарственных препаратов и регион проживания. Питание является важнейшим фактором для формирования микробиоты. И для поддержания микрофлоры метаболически активной необходимо правильно питаться. Но говоря о способе родоразрешения как важном этапе, с которого колонизация микроорганизмами усиливается и становится более активной, доказано, что в случае рождения детей посредством кесарева сечения вероятность наличия у них в последующем бронхиальной астмы существенно повышена.

Ряд исследований подтверждают, что кесарево сечение увеличивает риск развития не только бронхиальной астмы, но и пищевой непереносимости, atopического дерматита, аллергического ринита, что сопряжено с измененным составом микробиоты желудочно-кишечного тракта. Интересные данные получены относительно применения антибактериальных препаратов, которые, вне всякого сомнения, изменяют микробиоту желудочно-кишечного тракта. Подтверждено, что назначение антибиотиков новорожденным существенно увеличивает риск развития бронхиальной астмы даже в детском возрасте. В случае если будущая мать во время вынашивания ребенка получала антибактериальные препараты, то риск развития бронхиальной астмы у детей также будет выше.

Микробиота у всех уникальна и индивидуальна. Не зря ее сравнивают с отпечатком пальца. До сих пор не установлено окончательно, какие конкретно микроорганизмы должны жить у каждого человека, чтобы микробиота была здоровой. Но совершенно четко прослеживается, что микробиота должна быть биоразнообразной. И исследователи доказывают, что чем более биоразнообразная микробиота, тем с большим количеством задач для поддержания нашего здоровья она справляется.

Короткоцепочечные жирные кислоты и бутират. Ее синони-

мом является масляная кислота. И здесь важно нам их не только количественный вес, но и их содержание. Ацетат, пропионат и бутират соотносятся как 60:20:20. Именно уровень этих короткоцепочечных жирных кислот и их соотношение служат важным параметром гомеостаза кишечного биотопа. Итак, короткоцепочечные жирные кислоты в последующем взаимодействуют со специфическими G-белковыми рецепторами. Насколько важны нам короткоцепочечные жирные кислоты? Хотя бутират, масляная кислота – это важнейший энергетический субстрат, который нужен колоноцитам для того, чтобы активно работать и существовать, а также есть клетки крови, клетки нервной системы, которые также зависят от состояния нашей микробиоты и от количества короткоцепочечных жирных кислот. По большей степени они продуцируются в максимальных отделах толстой кишки, 95% короткоцепочечных жирных кислот всасывается, незначительное их количество выделяется с фекалиями, поэтому по уровню короткоцепочечных жирных кислот в кале возможно анализировать метаболическую активность микробиоты.

Результаты одного из исследований на лабораторных мышах показали, что в группе животных, которые получали пищевой рацион с меньшим содержанием пищевых волокон, было снижено количество короткоцепочечных жирных кислот, повышены уровни провоспалительных цитокинов и иммуноглобулина E. Аллергический ответ прослеживался уже на изменении пищевого рациона. Можем ли эти результаты экстраполировать на популяцию людей? Вполне. Экспериментальные исследования в отношении микробиота зачастую наиболее оправданы, поскольку помогают доказать влияние конкретного фактора.

Лабораторные животные одного возраста и выращенные в единых условиях получают единый рацион, поэтому влияние того или иного фактора возможно отследить наиболее достоверно. Дока-

зано, что снижение количества короткоцепочечных жирных кислот способствует активации Т-хелпера второго типа с увеличением уровня иммуноглобулина Е, отмечается увеличение количества тучных клеток, базофилов и эозинофилов, что приводит к развитию аллергических реакций и повышенной реактивности слизистой оболочки дыхательных путей. Данные, описанные в литературе, о том, что микробиота участвует в метаболизме гистамина, а гистамин – это то вещество, которое связано непосредственно с демонстрацией тех аллергических реакций, которые требуют в дальнейшем соответствующего лечения.

Микробиота участвует в продукции двух важнейших ферментов – диаминооксидазы и гистаминазы. Она метаболизирует пищевой гистамин, который мы получаем с пищей. Если у пациентов наблюдается дисбиоз, то эти ферменты продуцируются в меньшем количестве. На фоне дисбиоза увеличивается проницаемость эпителиального барьера, и пищевой гистамин достигает собственной пластинки, запускает каскад иммунологических реакций и, может влиять на изменения и на гиперреактивность бронхов. Конечно, это не единственный универсальный ответ, который приводит к гиперреактивности бронхов, но по совокупности факторов этот фактор также стоит учитывать. Кроме того, микробиота может быть условно подразделена на гистамин-продуцирующие бактерии и гистамин-деградирующие бактерии. Это также факторы, которые по совокупности могут утяжелять течение заболевания у того или иного пациента. И на фоне дисбиоза у пациента это необходимо принимать во внимание. Есть данные, описанные в литературе, о том, что состав микробиота желудочно-кишечного тракта может определять ответ пациентов на проводимую медикаментозную терапию.

Состав микробиота кишечника у больных с бронхиальной астмой, которые резистентны к

кортикостероидной терапии или чувствительны к терапии стероидами, различается. Подтверждено, что микробиоты респираторного тракта также влияют на состояние бронхолегочной системы. Кроме того, предполагается, что именно бактериальные сообщества могут играть существенную роль в управлении поляризацией эндотипа астмы, который регулируется балансом между паттернами Т-хелпера 2 и 17-го типа. Микробиоты очень тонко реагируют на иммунологический профиль у пациентов с бронхиальной астмой. Определенный состав микробиоты респираторного тракта также влияет на течение заболевания.

Низкое биоразнообразие микробиоты бронхолегочной системы ассоциировано с более выраженными нарушениями воздушного потока – это микробиота бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта.

Результаты исследования, выполненного в Сеченовском университете под руководством главного гастроэнтеролога Российской Федерации Владимира Трофимовича Ивашкина, в котором изучали изменение состава микробиоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой, доказали, что у всех больных с бронхиальной астмой изменена микробиота кишечника на всех таксономических уровнях. На уровне бактериального типа, класса, порядка, семей и видов. В случае атопической бронхиальной астмы и неатопической бронхиальной астмы увеличивается содержание протеобактерий. Этот бактериальный тип – большая таксономическая величина, но тип бактерий уникален. Он содержит большое количество микроорганизмов, которые грамотрицательные, которые содержат в структуре своей бактериальной стенки липополисахаридный комплекс, и тем самым являются бактериями, которые вызывают очень мощный провоспалительный иммунный ответ. И эти же микроорганизмы усиливают проницаемость эпидермального барьера в контексте бронхиальной астмы и многих

других нозологических форм.

Был проанализирован уровень короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с бронхиальной астмой. В сравнении с группой контроля у больных атопической и неатопической бронхиальной астмой подтверждено драматическое снижение содержания короткоцепочечных жирных кислот, снижено количество ацетата, пропионата и бутирата. Та самая пропорция – ацетат, пропионат и бутират в соотношении 60, 20 и 20. Лишь группа контроля отвечала требованиям условной нормы. У пациентов с бронхиальной астмой соотношение этих короткоцепочечных жирных кислот было изменено. И это позволило разделить их на две категории – анаэробный и аэробный профиль.

Через месяц приема ЛАКТОБАЛАНСа у пациентов отмечено восстановление продукции короткоцепочечных жирных кислот, что свидетельствует о нормализации метаболической активности кишечной микробиоты. Кроме того, после лечения препаратом ЛАКТОБАЛАНС восстановилось и соотношение короткоцепочечных жирных кислот. Анализируя короткоцепочечные жирные кислоты, возможно отслеживать такой параметр, как анаэробный индекс – это сугубо расчетная величина, рассчитывает его лаборатория и индекс отражает состояние окислительно-восстановительного потенциала внутри просветной среды. Отчасти он взаимосвязан с такой величиной, как pH кишки. Подтверждено, что у пациентов с бронхиальной астмой анаэробный индекс был существенно изменен до начала лечения.

После терапии ЛАКТОБАЛАНСом восстановилась метаболическая активность микробиоты и соотношение короткоцепочечных жирных кислот, анаэробный индекс также был фактически в норме. Возвращаясь к терапии пробиотическими препаратами пациентов с бронхиальной астмой, метаанализы в некоторых случаях демонстрируют улучшение тече-

ния заболевания, некоторые высказываются достаточно осторожно. Течение бронхиальной астмы сложное, заболевание многофакторное, поэтому даже удлинение ремиссии у пациентов является очень большим прорывом для ведения таких пациентов.

Необходимо больше сотрудничать с педиатрами и обращать внимание на состав микробиоты у деток раннего возраста, чтобы не допускать развития бронхиальной астмы у лиц старшего возраста. На сегодняшний день пробиотики рекомендованы для лечения аллергических заболеваний, и могут быть рекомендованы даже новорожденным, находящимся на искусственном вскармливании для поддержания состава микробиоты, могут быть рекомендованы беременным и кормящим женщинам с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Штаммы, которые входят в препарат ЛАКТОБАЛАНС, подобраны исследователями очень скрупулезно, и именно эти штаммы выживают в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта. Для гастроэнтерологов пробиотики являются рабочим инструментом, который рекомендуется назначать согласно клиническим рекомендациям, созданных Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским научным сообществом по изучению микробиоты, где приведены те нозологические формы, для которых доказана роль нарушения микробиота и эффект от приема пробиотиков. Это, конечно, лечение острой диареи, профилактика антибиотико-ассоциированных диарей, профилактика *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Рекомендуется назначать пробиотики при эрадикации инфекции пилорического хеликобактера, при этом результаты многих исследований показывают, что сами пробиотики косвенно влияют на пилорический хеликобактер, имеет значение также тот факт, что при эрадикации назначается два антибактериальных препарата, поэтому добавление пробиотиков аб-

солютно оправдано. Это улучшает переносимость антибактериальной терапии и защищает пациентов от риска развития антибиотик-ассоциированной диареи и синдрома раздраженного кишечника.

Результаты применения ЛАКТОБАЛАНСа у детей с аллергическим ринитом, с аллергией на молекулярном уровне убедительно доказали эффективность препарата у этой категории пациентов. Доказаны эффекты ЛАКТОБАЛАНСа у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, диарейным вариантом и антибиотико-ассоциированной диареей. И в том, и другом случае получены положительные результаты по эффективности, 80% и более пациентов отметили эффективность от приема пробиотического препарата.

Данные по эффективности ЛАКТОБАЛАНСа при функциональных запорах. Здесь стоит учитывать особенности его высвобождения, порог зависящая активация позволяет препарату хорошо работать. Доказано, что после такой терапии у пациентов существенно улучшается самочувствие и состояние по сравнению с препаратом, который также был в качестве контроля в этом исследовании.

К.м.н. Сатыбаева Рашида Темирхановна выступила с сообщением **«Профилактика и коррекция нарушений биоценоза кишечника у детей. Новые возможности»**, в котором подчер-

кнула, что микробиота важна, но особенно актуальна для детского организма, потому что идет ее постепенное становление и она меняется с возрастом ребенка. По этапу формирования микробиота она очень важна, особенно в первые три года.

Ребенок новорожденный не рождается стерильным, его микробиота, кроме того, что она коррелирует с составом микробиоты, не плаценты, но и ротовой полости матери. Первый год в жизни это самое важное, когда идет формирование, заселение микробиоты организма ребенка, и к третьему году происходит окончательное формирование микробиоты, формирование собственной пластины кишечника, которая является барьерной такой, и формирование условное заканчивается формированием иммунной системы ребенка.

На формирование микробиоты влияют такие общие факторы, как климатодемография, северная, поскольку меньше овощей и больше холода, экологические и генные факторы. Роды путём кесарева сечения, это большой минус, который влияет не только на риск развития аллергических заболеваний, как было представлено в предыдущем ракурсе, бронхиальная астма, атопические дерматит, но также ожирение, сахарный диабет в группе метаболических синдромов, целиакия на 15% чаще развиваются у детей, которые родились



ЛАКТОБАЛАНС®

СОВРЕМЕННЫЙ
МУЛЬТИПРОБИОТИК

**Лактобаланс
стремится сделать
жизнь каждого ярче,
ДОКАЗАНО ВЛИЯЯ
НА ЗДОРОВЬЕ ЖКТ!**



**≥5x10⁹
КОЕ**

**Две формы выпуска:
№7 и №28**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ЛАКТОБАЛАНС®

СОВРЕМЕННЫЙ МУЛЬТИПРОБИОТИК

С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
ШТАММОВ, ЗАЩИЩЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЕЙ
РН-ЗАВИСИМОЙ АКТИВАЦИИ



ВЫЖИВАЕМОСТЬ
ВЫШЕ

В
100
РАЗ

В составе Лактобаланс присутствуют штаммы, которые
рекомендованы Всемирной Ассоциацией Гастроэнтерологов*

* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Probiotics and prebiotics, February 2023



2 ВИДА ЛАКТОБАКТЕРИЙ

L. Gasseri
L. Rhamnosus

5 ВИДОВ БИФИДОБАКТЕРИЙ

B. Bifidum, B. Breve,
B. Longum, B. Lactis,
B. Infantis,

AM.01.48.01.003.R.000296.11.23 от 08.11.2023



Способ применения:

взрослым и детям с 3-х лет по 1 капсуле 1 раз в день.



UNIPHARM

Уполномоченная организация, принимающая жалобы потребителей
на территории Республики Казахстан: ТОО «Юнифарм Казахстан»,
г. Алматы, ул. Абиш Кекилбайұлы 34, офис 6-02,
тел.: +7 (727) 308 08 52/53, info@unipharm.kz



кесаревым путем. Результаты обширного американского исследования, когда 10 лет наблюдали за детьми, которые получали 2 и больше курса антибиотиков, для отслеживания последующих заболеваний показали развитие у таких детей ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома.

Как практикующий гастроэнтеролог Рашида Темирхановна отметила, что все ее пациенты посещают фастфуд. Чем старше ребенок, тем это страшнее, дети питаются на фудкортах и только благодаря такому питанию ребенок уже может иметь картину дисбиоза кишечника. Также важное значение имеет широчайшее применение антибиотиков, что приводит к изменениям микробиоты, развитию заболеваний ЖКТ, аллергии.

Пути коррекции дисбиоза различны. На первом месте стоит отметить бифидогенное питание. Термин, который ввели в 60-х годах японцы, продвигенцы правильного питания, которое содержит клетчатку, олигосахариды, то есть питательные средства для нормальной микробиоты. Также используется медикаментозная коррекция, которую условно разделяют на группу пребиотиков, пробиотиков, метабиотиков или постбиотиков.

Как убедительно продемонстрировали современные исследования, назначение пробиотиков на фоне антибактериальной терапии при заболеваниях верхних дыхательных путей способствует снижению риска осложнений, ускоряет восстановление кишечной микрофлоры и может рассматриваться как важный компонент комплексного подхода к лечению. Особое значение результатов исследования заключается в том, что они подчеркивают необходимость внедре-

ния более научно обоснованных методов – таких как рутинная ПЦР-диагностика и секвенирование – для глубокого изучения нарушений микробиоты и оценки эффективности проводимой терапии в условиях нашей клинической практики. В терапии элиминации *H.pylori* было показано, что назначение антибиотиков и ингибиторов протонной помпы, которые используются в лечении этих заболеваний, соответственно, вызывает дисбактериоз и увеличивает синдром избыточного бактериального роста, поэтому включение пробиотиков снижает эти побочные эффекты и улучшает клинические подходы.

Это, в частности, было продемонстрировано в плане снижения вирусных инфекций, его осложнений, частоты и у детей. И среди всех пробиотиков всем этим требованиям отвечает и хорошо зарекомендовал ЛАКТОБАЛАНС, пробиотик, содержащий лактобактерии и бифидобактерии в количестве 5 миллиардов, который не патогенен, не токсичен, сохраняет жизнеспособность, благодаря тем свойствам, которые были отмечены, и зарекомендовал себя как эффективный пробиотик клинической практики, что с учетом этих всех свойств позволяет рекомендовать его пациентам с учетом возраста, дозировки, преморбидного фона. Оптимальная длительность применения рекомендуется не менее 3–4 недель, что увеличивает эффективность, и в зависимости от конкретной клинической ситуации применимо.

Таким образом, Экспертный совет рассмотрел данные о роли мультиштаммовых пробиотиков в лечении ЖКТ, особенно на фоне антибиотиков. Было акцентировано значение пробиотиков в педиатрии и влияние родов через кесарево сечение на микрофлору ребенка.

Выступления экспертов из России и Казахстана охватывали гастроэнтерологию и микробиоту. Рассматривалась анатомия и функции микробиоты: преобладание анаэробов в кишечнике, значение бифидо- и лактобактерий. Проект «Микробиом человека» в США показал влияние микробов на иммунитет, обмен веществ и общее здоровье, были раскрыты фазы проекта и его научные достижения.

Обсуждалась диагностика и методы оценки микробиома, включая молекулярно-генетические исследования. Подчеркнута важность мониторинга видового состава микрофлоры. Современные методы секвенирования позволяют выявлять патогены и определять структуру микробиоценоза.

Основные функции микробиоты включают пищеварение, перистальтику, синтез витаминов и поддержание иммунитета. Пробиотики рассматриваются как стратегический метод терапии, выдвигаются требования к штаммам: безопасность, жизнеспособность, устойчивость к физико-химическим условиям.

Рассматривались показания к применению пробиотиков у взрослых и детей, включая диарею, кандидоз, заболевания печени. Отмечена высокая доказательная база эффективности пробиотиков. Представленные доклады подчеркнули роль пробиотиков как перспективного терапевтического средства в гастроэнтерологии.

Супрун Элина Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков.

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

«Цефиксим – современные возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций в Республике Казахстан в условиях сдерживания антибиотикорезистентности»

15 ноября 2025 г., Астана

Заседание совета экспертов было организовано Казахской Национальной научной ассоциацией «Оториноларингология – Хирургия Головы и Шеи» и Общественным объединением «Ассоциация педиатров города Астаны» 15 ноября 2025 г. под председательством Р.К. Тулебаева (д.м.н., профессор, Академик Национальной академии наук РК, почётный заведующий кафедрой оториноларингологии НАО «Медицинский университет Астана», заслуженный деятель РК), под председательством Т.М. Аженова (д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии НАО «Медицинский университет Астана», главный оториноларинголог МЦ УДП РК, Президент Казахской Национальной научной ассоциации «Оториноларингология – Хирургия Головы и Шеи»), под председательством С.Т. Абдрахмановой (д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана», Вице-президент Евразийской ассоциации педиатров и неонатологов, Президент ОО «Ассоциация педиатров города Астаны») и под председательством Г.А. Мухамадиевой (д.м.н., профессор кафедры ЛОР болезней НАО «Медицинский университет Астана», руководитель ЛОР центра МГБН №1 г. Астаны, главный внештатный оториноларинголог МЗ РК). В работе Совета также приняли участие Н.С. Ахмадьяр (д.м.н., заведующая кафедрой клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана»), А.К. Бекежанова (магистр медицинских наук, врач высшей категории, старший ординатор отделения оториноларингологии ГБН №1, клинический наставник кафедры оториноларингологии НАО «Медицинский университет Астана»), Т.Н. Буркутбаева (д.м.н., профессор, заведующая кафедрой оториноларингологии Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ»), Д.К. Есниязов (доктор философии (PhD), ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней Карагандинского медицинского университета, заведующий ЛОР-отделением Многопрофильной больницы №1 г. Караганды), С.Л. Касенова (д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней ДПДО, НИИ кардиологии и внутренних болезней, Председатель ОО «Общество пульмонологов и торакальных хирургов», главный внештатный пульмонолог г. Алматы), С.К. Курманбекова (к.м.н., профессор кафедры детских болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, педиатр, пульмонолог), А.К. МаксUTOва (к.м.н., доцент кафедры детских болезней НАО «Медицинский университет Астана», главный внештатный педиатр МЗ РК), С.С. Сарсенбаева (д.м.н., асс. профессор, MBA, врач педиатр высшей категории, Генеральный директор Евразийского центра аккредитации и обеспечения качества образования и здравоохранения, педиатр и детский кардиолог Детской клинической инфекционной больницы города Алматы).

Приглашенные эксперты: А.В. Гуров (д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского ИХ, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ИПМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, с.н.с НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ), Г.Н. Никифорова (д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, оториноларинголог высшей категории), В.М. Свистушкин (д.м.н., профессор, директор клиники болезней уха, горла и носа, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный оториноларинголог Центрального Федерального округа, оториноларинголог высшей категории), С.И. Эрдес (д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России), С.В. Яковлев (д.м.н., профессор, Президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала РМАНПО г. Москва, член Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID)).

Введение в проблему

Нарастающая устойчивость к противомикробным препаратам (ПМП) представляет собой одну из наиболее значимых глобальных угроз для систем здравоохранения во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованным в 2022 году, в 2019-м именно устойчивость патогенов к антибиотикам стала причиной 1,27 миллиона смертей.

Согласно прогностическим моделям экспертов ООН и ВОЗ, при сохранении текущих негативных тенденций и отсутствии эффективных мер противодействия, к 2050 году ежегодная смертность от инфекций, вызванных устойчивыми микроорганизмами, может достичь 10 миллионов человек [1].

В работах отечественных исследователей, посвященных глобальной ситуации с антибиотикорези-

стентностью в мире и стратегиям ее сдерживания, подчеркивается, что проблема в одинаковой степени касается как высокоразвитых и индустриальных, так и развивающихся стран и не зависит от уровня благосостояния и экономического развития страны [2, 3].

Значимость данного вопроса многократно возросла в период пандемии COVID-19 на фоне широкого, зачастую необоснованного, приме-

Таблица 1. Потребление антибиотиков в Республике Казахстан в 2018 и 2024 годах в установленных (стандартных) суточных дозах (DDD) в амбулаторном звене [4]

Молекулы	2018 (абс.)	2018 (%)	2024 (абс.)	2024 (%)	Прирост (%)
AZITHROMYCIN	5,7	7,6%	15,3	17,1%	169%
CIPROFLOXACIN	9,4	12,7%	11,8	13,3%	26%
AMOXICILLIN	11,7	15,8%	10,4	11,7%	-11%
CEFTRIAXONE	6,0	8,1%	8,7	9,8%	45%
AMOXICILLIN*CLAVULANIC ACID	3,1	4,2%	8,6	9,7%	180%
DOXYCYCLINE	3,6	4,8%	4,7	5,3%	33%
CEFUROXIME AXETIL	1,5	2,0%	4,3	4,8%	195%
CEFAZOLIN	5,4	7,2%	4,1	4,6%	-23%
LEVOFLOXACIN	1,4	1,9%	3,3	3,8%	133%
CHLORAMPHENICOL	3,2	4,3%	3,2	3,6%	-1%
OTHER	23,3	31,4%	14,5	16,3%	-38%
Общий итог	74,3	100,0%	89,0	100,0%	20%

нения антибиотиков в терапевтических схемах. В связи с этим анализ масштабов увеличения их потребления в данный и последующие периоды на основе национальных данных приобретает первостепенную важность.

Динамика потребления антибактериальных препаратов в Республике Казахстан и связанные с ней риски антимикробной устойчивости

Согласно данным международной аналитической базы IQVIA [4], в структуре потребления антибактериальных препаратов для лечения респираторных инфекций в Республике Казахстан за период 2018–2024 гг. в амбулаторном звене лидирующие позиции занимают азитромицин (17,1%), ципрофлоксацин (13,3%), амоксициллин (11,7%) и цефтриаксон (9,8%). При этом совокупное потребление антибиотиков в 2024 году повысилось на 20% по сравнению с доковидным 2018 годом, что представляет собой значительный фактор риска роста антибиотикорезистентности. На десять основных молекул приходится 84% от всех назначений (табл. 1).

При этом, значительно выросло потребление азитромицина – на 169%, цефтриаксона – на 45%, ципрофлоксацина – на 26%, цефуроксима на 195%, левофлоксацина – на

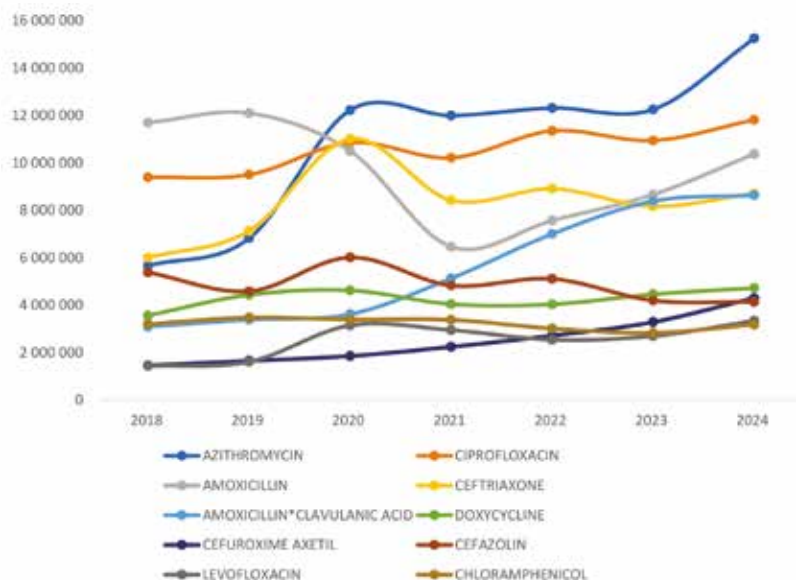


Рисунок 1. Семилетняя динамика потребления антибиотиков в Республике Казахстан с 2018 по 2024 год в установленных (стандартных) суточных дозах (DDD) [4]

133%. Рост амоксициллина/клавуланата на 180% наиболее вероятно связан с переключением назначений с ампициллина и незащищенного амоксициллина [4] (рис. 1).

Сложившаяся структура назначений, в частности, широкое применение макролидов и фторхинолонов, не находит рационального объяснения с точки зрения международных рекомендаций (ВОЗ, FDA, EMA) и данных о чувствительности ключевых респираторных патогенов. В частности, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых

продуктов и медикаментов США (FDA) предупреждает, что риски серьезных нежелательных реакций при применении фторхинолонов обычно перевешивают их пользу у пациентов с острым синуситом, острым бронхитом и неосложненными инфекциями мочевыводящих путей, при наличии альтернативных вариантов терапии. Таким образом, назначение фторхинолонов при этих нозологиях следует резервировать для случаев, когда другие методы лечения недоступны или неэффективны [5].

Также отсутствует логическое объяснение увеличению использования цефуроксима, так как он в значительной степени копирует фармакодинамику незащищенного амоксициллина.

В 2024 году были опубликованы данные исследования общенациональной оценки потребления антибиотиков в Республике Казахстан в период 2019–2023 гг. [6]. Целью этого обзора являлся ретроспективный анализ данных по продажам антибактериальных препаратов в Казахстане за семилетний период, с фокусом на азитромицин как наиболее часто применяемый антибиотик. Действительно, было установлено, что в исследуемый период азитромицин был наиболее потребляемым ПМП, тогда как цефтриаксон и ципрофлоксацин занимали второе и третье места по объему потребления соответственно. С 2017 по 2023 год наблюдались заметные колебания общего потребления азитромицина, с выраженным пиком в 2020 году. Важным выводом является констатация устойчивой тенденции: постпандемические данные (2021–2023 гг.) показывают, что, хотя амбулаторное потребление снизилось по сравнению с пиком 2020 года, оно не вернулось к допандемическому уровню. В 2021 году DID (установленная предполагаемая средняя поддерживающая доза препарата в сутки для его основного показания у взрослых на 1000 жителей в день) составил 1,25, что немного выше, чем в 2019 году, и оставался относительно стабильным в 2022 и 2023 годах (DID = 1,24 и 1,24 соответственно) (рис. 2).

Авторы подчеркивают, что рост продаж макролидов в Казахстане в период пандемии COVID-19, составивший 10%, существенно превысил аналогичные показатели в других регионах мира: 0,8% в Европе, 1,3% в Северной Америке и 1,5% в Африке. Потребление цефалоспоринов (в основном, за счет цефтриаксона), пенициллина и тетрациклина также выросло, хотя и в меньшей степени.

Тревожное снижение чувствительности респираторных патогенов – *S. pneumoniae* к макролидам и пени-

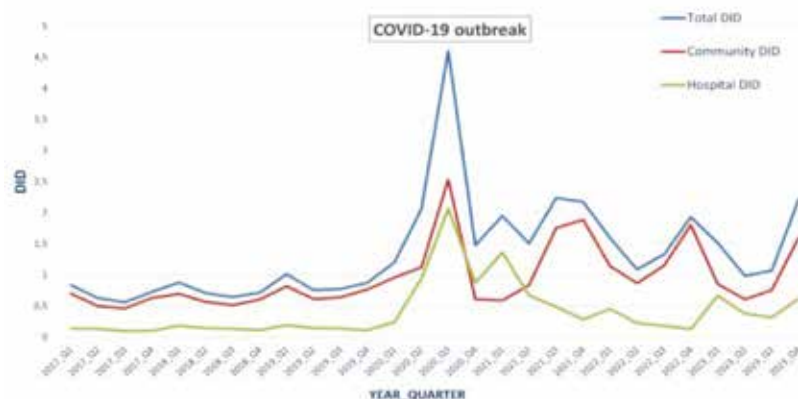


Рисунок 2. Общее (синяя линия), амбулаторное (красная линия) и госпитальное (зеленая линия) потребление азитромицина, выраженное в DID, в Казахстане в период с 2017 по 2023 год [6]

циллинам и *S. pyogenes* к макролидам в последнем десятилетии, усугубляемое природной резистентностью *H. Influenzae* к макролидам, серьезно ограничивает возможности эмпирической терапии и вызывает обоснованную озабоченность в связи с сохраняющимся значительным ростом потребления данных антибиотиков. Согласно российскому исследованию «Status praesens» (2024 г.), резистентность *S. pneumoniae* к 14- и 15-членным макролидам достигла 40,5–42%, к амоксициллину – 29%, резистентность к макролидам *S. pyogenes* – 19,3–26,7% [7].

На основании представленных данных была инициирована комплексная оценка национальных руководств Республики Казахстан, рекомендующих использование азитромицина [8]. Было установлено, что азитромицин рекомендуется для 11 клинических субспециальностей и упоминается в 24 стандартах педиатрической помощи, тогда как 38 стандартов в 15 клинических областях содержат информацию о применении у взрослых. Треть руководств по лечению взрослых и детей рекомендует азитромицин в качестве антибиотика первой линии. Следует подчеркнуть, что Всемирная организация здравоохранения еще в 2017 году рекомендовала ограничить использование азитромицина исключительно для лечения урогенитального хламидиоза, гонококковой инфекции, острой бактериальной диареи и не

применять при респираторных инфекциях [9].

Исследование потребления антибактериальных препаратов среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Казахстане, также выявило значительный рост их использования в 2020 году по сравнению с допандемическим периодом 2019 года. В частности, стационарное потребление цефтриаксона увеличилось более чем в три раза, достигнув 19,043 DDD/100 койко-дней, а азитромицина – с 0,024 DDD/100 койко-дней до 3,476 DDD/100 койко-дней [10].

Данный анализ предполагает необходимость пересмотра национальных стандартов оказания медицинской помощи в Республике Казахстан с учетом текущей ситуации с противомикробной профилактикой и всесторонних международных рекомендаций. Этот подход имеет основополагающее значение для успешного внедрения программ рационального использования противомикробных препаратов, как того требуют ВОЗ и другие признанные организации [11].

Цели Экспертного совета

Ускоренное распространение антимикробной устойчивости, усугубляемое глобальным кризисом в разработке новых системных ПМП, диктует острую необходимость в приоритетной разработке и внедрении стратегий рационального использования антибиотиков [10].

Данный кризис обусловлен в не-малой степени тем, что, несмотря на высокую неудовлетворенную клиническую потребность, рынок противомикробных агентов остается малопривлекательным для фармацевтических компаний, многие из которых прекратили исследования в данной области ввиду методологической сложности клинических испытаний и ограниченной рентабельности.

Таким образом, появление на фармацевтическом рынке Казахстана цефиксима европейского производства – современного перорального цефалоспорины III поколения, обладающего высокой активностью в отношении ключевых возбудителей инфекций дыхательных путей и обширной клинической доказательной базой в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, – открывает дополнительные терапевтические перспективы для практикующих специалистов в амбулаторном звене. Планируемое обновление клинических протоколов МЗ РК по лечению респираторных инфекций, на которые ориентирована медицинская практика в Казахстане, в сочетании с обозначенными вызовами, обусловило цель настоящего Экспертного совета.

Целью проведения Экспертного совета является определение места современного перорального цефалоспорины III поколения цефиксима в алгоритмах антибиотикотерапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей, с учетом факторов риска антимикробной резистентности. Это позволит сформировать обоснованные рекомендации для его практического использования в повседневной амбулаторной клинической практике. По итогам работы на основании разработанных алгоритмов будет определено место включения цефиксима в клинические протоколы Республики Казахстан по лечению острого тонзиллофарингита, острого бактериального риносинусита, острого среднего отита, острого и хронического бронхита, а также обострений ХОБЛ.

Чувствительность основных респираторных бактериальных патогенов к цефиксиму

Широкое внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) в различных странах приводит к снижению заболеваемости, вызванной *S. pneumoniae*, и эпидемиологическому сдвигу: устранение конкурентного подавления со стороны *S. pneumoniae* позволяет нетипируемым штаммам *H. influenzae* (NTHi) занять освободившуюся «экологическую нишу». До внедрения ПКВ между *S. pneumoniae* и *H. influenzae* существовала конкуренция за колонизацию носоглотки, в частности, при острых бактериальных риносинуситах. Устранение преобладающих серотипов пневмококка с помощью вакцинации изменило этот баланс, позволив другим бактериям, включая NTHi, увеличить свою распространенность. Аналогичная динамика наблюдается и после массовой вакцинации против *H. influenzae* типа b (Hib), которая, эффективно контролируя инвазивные инфекции, привела к увеличению доли нетипируемых штаммов. Хотя NTHi не вызывают тяжелых инвазивных заболеваний, они стали ведущими возбудителями внебольничных инфекций, таких как средний отит у детей, риносинусит и обострения хронического бронхита и ХОБЛ у взрослых [12].

В современных эпидемиологических условиях, характеризующихся ростом значимости *H. influenzae* как основного респираторного патогена амбулаторных респираторных инфекций, оценка его чувствительности к антибиотикам приобретает первостепенное значение.

Цефиксим обладает высокой активностью в отношении изолятов *H. influenzae*. Так, в исследовании Jansen W. и соавт. [13], включавшем 578 штаммов гемофильной палочки, выделенных в европейском регионе, цефиксим обладал наиболее высокой активностью, равной 100%, среди пероральных бета-лактамов антибиотиков как в отношении «диких» штаммов *H. influenzae*, так и в отношении изолятов, устойчивых

к другим препаратам, в частности к амоксициллину, амоксициллину клавуланату и цефуроксиму.

В исследовании в рамках проектов НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России с использованием изолятов, выделенных в различных регионах Российской Федерации, среди 184 протестированных штаммов гемофильной палочки 97,8% оказались чувствительными к цефиксиму, причем значения МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,03 мг/л и 0,06 мг/л соответственно [14]. По активности *in vitro* против *H. influenzae* цефиксим не уступает цефотаксиму и имеет явные преимущества перед амоксициллином/клавуланатом, к которому большинство (98,9%) штаммов гемофильной палочки рассматриваются как «чувствительные при увеличенной экспозиции» (ранее эта категория обозначалась как «промежуточные» или «умеренно-резистентные» штаммы). Следует отметить, что применение амоксициллина и амоксициллина/клавуланата в высоких дозах сопряжено с выходом за пределы разрешенных в инструкции режимов дозирования («off-label» использование), поскольку максимально разрешенная суточная доза амоксициллина/клавуланата составляет 2,0 г. Назначение более высоких доз требует официального одобрения врачебной комиссии, что создает дополнительные административные барьеры и ограничивает оперативность терапии. Примечательно, что устойчивость *H. influenzae* к цефиксиму в России ниже, чем к фторхинолонам (ципрофлоксацину и левофлоксацину) и составляет 4% против 14% соответственно [15].

In vitro активность цефиксима в отношении исследованных изолятов *S. pyogenes*, исходя из значений МПК_{50/90} и диапазона значений МПК, была выше таковой других пероральных цефалоспоринов III поколения с чувствительностью к нему 100% [18]. Среди исследованных изолятов *S. pyogenes* не было выявлено штаммов, устойчивых к β-лактамам антибиотикам. При

этом, исходя из значений $МПК_{50}$ / $МПК_{90}$ и диапазона значений $МПК$, *in vitro* активность цефиксима была выше таковой цефтибутена и сопоставима с активностью цефподоксима [16]. Также следует отметитьстораживающий рост резистентности *S. pyogenes* к макролидам. Так, согласно российскому исследованию «Status praesens» (2024 г.), резистентность *S. pyogenes* к эритромицину составила 19,3%, к кларитромицину – 22%, к азитромицину – 26,7% [7].

При тестировании пневмококка не определены критерии интерпретации результатов определения чувствительности к цефиксиму. Однако по данным исследования 186 изолятов *S. pneumoniae*, 76,4% из них имели $МПК$ 0,5 мг/л, при этом аналогичные значения $МПК$ амоксициллина и цефтриаксона имели 83,9% и 82,9% штаммов соответственно, и были отнесены к категории чувствительных. Таким образом, цефиксим несколько уступает по активности против *S. pneumoniae* амоксициллину и цефтриаксону, однако примерно 3/4 изолятов можно все же рассматривать как потенциально чувствительные к нему [16].

Все штаммы *M. catarrhalis* чувствительны к цефиксиму, при этом значения $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$ составляют 0,25 мг/л и 0,5 мг/л соответственно, что даже ниже соответствующих значений для цефтриаксона (0,5 мг/л и 1,0 мг/л) [15].

Таким образом, цефиксим обладает высокой *in vitro* активностью в отношении ключевых возбудителей респираторных инфекций, что делает его перспективным препаратом для эмпирической терапии, особенно в контексте сдерживания антибиотикорезистентности.

Основные фармакокинетические характеристики цефиксима

Цефиксим – цефамовый эфир с винильной группой в 3-й позиции и карбоксильной группой, добавленной к иминометоксиацильной группе в 7-й позиции. Наличие amino-тиазолиловой группы в структуре препарата (рис. 3)

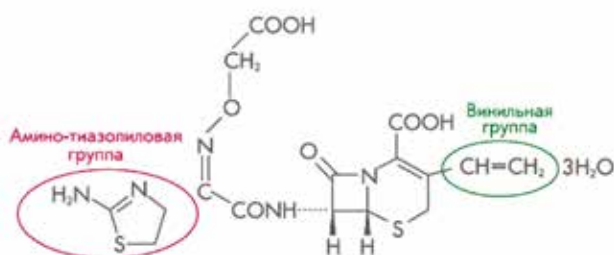


Рисунок 3. Структура молекулы цефиксима

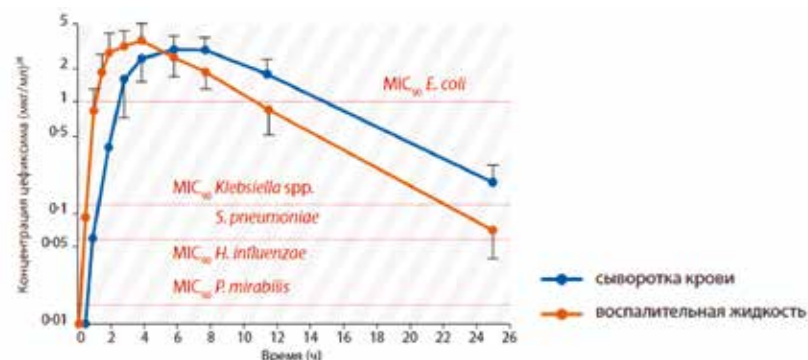


Рисунок 4. Сывороточная концентрация цефиксима после приема внутрь 400 мг в течение 24 часов и $МПК$ основных возбудителей ИДП

определяет его высокое сродство к пенициллина-связывающим белкам и соответственно высокую антибактериальную активность, а также стабильность к гидролитическому действию β -лактамаз. Замещающая боковая цепь в 7-й позиции по сравнению с цефалоспорины I–II поколений также обеспечивает высокую стабильность к β -лактамазам широкого спектра действия грамотрицательных бактерий. Винильная группа в 3-й позиции определяет хорошее всасывание препарата при пероральном приеме, а также отсутствие таких свойств пролекарств, как кислый вкус и невысокая переносимость [17].

При приеме 400 мг цефиксима натошак биодоступность составляет 40–50%. Зависимость между полнотой абсорбции цефиксима и приемом пищи не установлена. Совместное применение цефиксима и антацидов, содержащих магний или алюминий, значимо не влияет на величину пиковой концентрации препарата в крови или площади под фармакокинетической кривой. Максимальные концентрации в сыворотке крови определяются через 3–5 ч. Препарат определяется в тканях и жидкостях человеческого

организма – небных миндалинах, слизистой верхнечелюстного синуса, выделениях из среднего уха, слизистой бронхов, бронхогенном секрете, мокроте в концентрациях, превышающих минимальные подавляющие концентрации ($МПК$) большинства распространенных возбудителей респираторных инфекций в течение 24 ч после введения дозы [18] (рис. 4).

Связывание препарата белками плазмы составляет 70%. По сравнению с другими пероральными ЦС для цефиксима характерен наиболее длительный период полувыведения (3,7 ч), что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Выведение препарата из организма осуществляется преимущественно в неизменном виде через гепатобилиарную систему (60%) и почки (40%). При почечной недостаточности период полувыведения возрастает в 2–4 раза, что требует коррекции дозы [19]. Так, при клиренсе креатинина 21–60 мл/мин или у пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу цефиксима следует уменьшить на 25%, а при клиренсе креатинина <20 мл/мин или у больных, находящихся на перитонеальном диализе – на 50% от обычно рекомендуемой. Пациен-

там с клиренсом креатинина <60 мл/мин, а также больным, находящимся на гемодиализе или перитонеальном диализе, для обеспечения точности дозирования рекомендуется применять препарат в виде суспензии для приема внутрь [20, 21].

Применение цефиксима во время беременности

Цефалоспорины, включая цефиксим, считаются одной из наиболее безопасных групп антибиотиков в период беременности. Это подтверждается крупным 10-летним популяционным исследованием в Канаде, не выявившим тератогенного эффекта у данной группы препаратов [22]. Фармакокинетические данные демонстрируют крайне низкое проникновение цефиксима через плацентарный барьер: концентрация в тканях плода составляет около 1%, а в плазме крови плода – в 60 раз ниже, чем в плазме крови матери, что дополнительно снижает потенциальные риски [23]. Согласно официальной инструкции, применение при беременности допустимо лишь в случаях, когда потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода [20, 21].

Клиническое применение

Цефиксим производства компании ТОО «Алкалоид Казахстан» (Ксифиа) разрешен к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 мес. для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- острые инфекции верхних дыхательных путей (фаринго-тонзиллит, синусит);
- острое воспаление среднего уха;
- инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, трахеобронхит);
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей (включая острый пиелонефрит);
- неосложненная гонорея (шейки матки/уретры) [20, 21].

Рекомендуемая суточная доза препарата в таблетках у взрослых пациентов и детей старше 12 лет составляет 400 мг 1 раз в сутки, при

острой неосложненной гонорее – 400 мг однократно [20].

При применении препарата в форме суспензии для приема внутрь у взрослых пациентов и детей старше 12 лет стандартная доза составляет 400 мг 1 раз в сутки. Детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет препарат назначают в дозе 8 мг/кг 1 раз в сутки [21].

Средняя продолжительность лечения большинства респираторных инфекций – 7–10 дней; при инфекциях, вызванных *S. pyogenes*, курс лечения должен составлять не менее 10 дней [20, 21].

Инфекции верхних дыхательных путей

Острый тонзиллит и фарингит

В официальных документах Министерства здравоохранения РК (Клинических протоколах МЗ РК от 2016 года острый и хронический тонзиллит у взрослых и 2013 года у детей) – тонзиллит признается распространенным заболеванием, но точные цифры по его распространенности в этиологической структуре (вирусная или бактериальная) в открытых источниках на данный момент отсутствуют. Основным возбудителем бактериального острого тонзиллофарингита является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, или *Streptococcus pyogenes*). Его доля среди всех случаев острого тонзиллофарингита по зарубежным данным варьируется в зависимости от возраста пациентов: на его долю приходится 5–15% случаев острого фарингита у взрослых и 20–30% у детей в развитых странах [24].

В связи с отсутствием среди исследованных изолятов *S. pyogenes* штаммов, резистентных к β-лактамам антибиотикам [14], выбор конкретного препарата должен основываться на его доказанной клинической и микробиологической эффективности, профиле переносимости и показателях комплаенса.

Согласно результатам крупного метаанализа [25], включившего 35 исследований с общим числом участников 7125, применение пероральных цефалоспоринов ассоциировано

со статистически значимо более низкой вероятностью микробиологической и клинической неудачи терапии БГСА-тонзиллофарингита по сравнению с пероральными пенициллинами. В частности, у педиатрических пациентов клиническая и микробиологическая эффективность цефиксима превышала таковую у пероральных пенициллинов на 14,9% и 17,2% соответственно. Важным дополнением служат данные исследовательской группы GAS Онтария, согласно которым частота клинического успеха при терапии цефиксимом достигала 94% у взрослых ($p < 0,01$) [26].

Также следует проявлять осторожность при назначении амоксициллина и амоксициллина/клавуланата пациентам с острым тонзиллофарингитом, если есть подозрение на инфекционный мононуклеоз. Это связано с риском развития характерной, так называемой «ампициллиновой» или «амоксициллиновой» сыпи. Как правило, такая реакция часто возникает при ошибочной первоначальной дифференциальной диагностике, когда бактериальную инфекцию не удается дифференцировать от мононуклеоза [27].

Ключевым фактором, влияющим на успех терапии, является приверженность лечению, которая напрямую коррелирует с кратностью приема препарата. Данные масштабного метаанализа 79 исследований свидетельствуют, что комплаенс при одно-, двух- и трехкратном режиме дозирования составляет 85%, 69% и 38% соответственно [28]. Таким образом, однократный прием цефиксима не только повышает вероятность успешного завершения полного курса терапии, но и снижает риск развития антибиотикорезистентности, ассоциированной с несоблюдением схем лечения. Это представляется особенно важным в контексте терапии тонзиллофарингитов, требующей, согласно международным рекомендациям, проведения не менее чем 10-дневного курса антибактериальной терапии.

Таким образом, в связи с высокой *in vitro* активностью против *S. pyogenes* [14], высокими концен-

трациями в очаге инфекции [18], высокой клинической эффективностью и хорошей переносимостью [26, 27], а также с наличием соответствующего показания в утвержденной инструкции по медицинскому применению [20, 21] цефиксим может быть включен в клинические протоколы «Клинический протокол диагностики и лечения острый и хронический тонзиллит» и «Острый и хронический тонзиллит у детей» в качестве одного из препаратов выбора при стартовой эмпирической антибиотикотерапии.

Острый средний отит

В настоящее время *H. influenzae* утвердилось в качестве доминирующего этиологического агента острого среднего отита (ОСО) в педиатрической популяции, с распространенностью в различных странах от 41% до 49% [29, 30], что может служить основанием для определенной переоценки существующих клинических протоколов по лечению данной патологии. Так, в утвержденных клинических протоколах Республики Казахстан «Диагностика и лечение отитов (у детей и у взрослых)» 2017 г. в качестве препаратов выбора для перорального применения на амбулаторном этапе указаны амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и азитромицин. Необходимо учитывать, что, как ранее указывалось, каждый 5-й штамм *H. influenzae* является резистентным к незащищенным аминопенициллинам (ампициллину и амоксициллину) [15] и практически все изоляты гемофильной палочки в настоящее время рассматриваются как «чувствительные при увеличенной экспозиции» (ранее эта категория обозначалась как «промежуточные» или «умеренно-резистентные» штаммы) [16]. Отсутствие стандартизированных критериев интерпретации чувствительности *H. influenzae* к макролидам в сочетании с чрезвычайно высоким уровнем потребления азитромицина в Республике Казахстан также создает предпосылки для клинической неудачи. Совокупность этих данных свидетельствует о значительном риске неэффективности терапии ОСО гемофильной этиоло-

гии при использовании амоксициллина, амоксициллина/клавуланата и азитромицина.

Ключевое доказательство превосходства цефиксима представлено в классическом исследовании Dagan R. и соавт., посвященном бактериологической эффективности антибиотиков при ОСО [31, 32]. При повторном исследовании экссудата из полости среднего уха на 2–6 день терапии было установлено, что жизнеспособность *H. influenzae* сохранялась в 30,4% случаев на фоне приема амоксициллина, в 23,1% – на фоне амоксициллина/клавуланата, в 15,2% – на фоне цефуроксима, в 61,7% – на фоне приема азитромицина и 78,6% на фоне приема кларитромицина. В то же время терапия цефиксимом обеспечивала 100% эрадикацию возбудителя, что минимизирует риски затяжного течения или рецидива инфекции.

Актуальность оптимизации режима дозирования подтверждается данными регионального исследования, проведенного в амбулаторных условиях г. Караганды, где назначения амоксициллина и амоксициллина/клавуланата в 50% случаев сопровождались отклонениями от регламентированных режимов дозирования, путей введения и продолжительности терапии [33].

В сравнительных исследованиях цефиксим демонстрирует преимущества в переносимости и уровне комплаентности пациентов. При сопоставимой с амоксициллином/клавуланатом клинической эффективности при лечении острого среднего отита профиль безопасности цефиксима был более благоприятным: частота развития диареи на цефиксime составила 3,2% против 15,2% на амоксициллине клавуланате, рвоты – 3,2% против 10,32% соответственно [34].

Таким образом, высокая активность цефиксима *in vitro* против *H. influenzae* обеспечивает его превосходство по эффективности в сравнении с другими пероральными бета-лактамами и макролидами при ОСО гемофильной этиологии. Учитывая приведенные данные, цефиксим правомерно рассматривать

в качестве препарата выбора для терапии ОСО, ассоциированного с *H. influenzae*, среди всех рекомендованных пероральных антибиотиков и рекомендовано включить в клинические протоколы РК «Отиты (у детей и взрослых)». Дополнительным практическим преимуществом цефиксима является режим дозирования один раз в сутки, что повышает приверженность лечению.

Острый риносинусит

Результаты крупного европейского пострегистрационного исследования [35], включившего более 9500 пациентов (взрослых и детей), получавших цефиксим по поводу инфекций дыхательных путей, убедительно подтверждают его высокую клиническую эффективность. На фоне терапии в суточной дозе 400 мг для взрослых и 8 мг/кг для детей были продемонстрированы сопоставимо высокие показатели успешности лечения риносинуситов: во взрослой популяции – 98,5% при острой инфекции и 98,4% при рецидивирующей; в детской популяции – 98,3% при острой инфекции и 100% – при рецидивирующей. Полученные в условиях реальной клинической практики данные свидетельствуют о стабильной эффективности цефиксима при остром и рецидивирующем бактериальном риносинусите у пациентов всех возрастных групп.

В прямом сравнительном исследовании по сравнению эффективности и безопасности цефиксима (перорально в дозировке 400 мг 1 раз/сут) с амоксициллином/клавуланатом (перорально в дозировке 875/125 мг 2 раза/сут) при ОБРС при равной клинической эффективности препаратов, цефиксим продемонстрировал достоверно лучшую переносимость – 2% нежелательных явлений против 49%. Это обусловило достоверно более высокую приверженность терапии в группе цефиксима (96% против 75%; $p = 0,025$) [36].

Учитывая высокие показатели эрадикации ключевых возбудителей, в частности *H. influenzae*, а также доказанную эффективность, цефиксим правомерно рассматривать в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической терапии

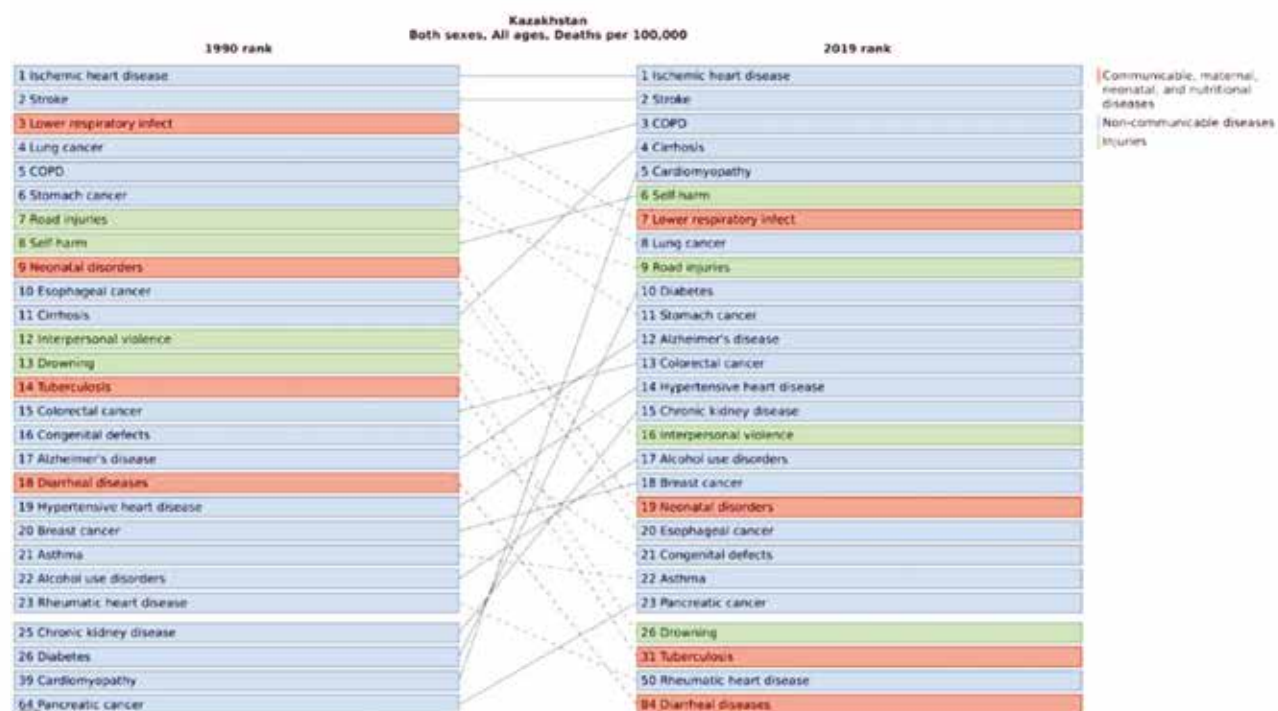


Рисунок 5. Причины смертности в Республике Казахстан с 1990 по 2019 год по данным глобального эпидемиологического исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease, GBD) [40]

острого бактериального риносинусита как у взрослых, так и у детей в обновлении клинического протокола «Острый и хронический синусит (у взрослых и у детей)» на амбулаторном этапе.

Инфекции нижних дыхательных путей

В Казахстане на заболевания органов дыхания приходится более 30% от общей заболеваемости. Они в 2-3 раза превышают показатели по болезням системы кровообращения. Заболевания наиболее распространены среди детей в возрасте до 15 лет и в 1,5 раза чаще встречаются у жителей городов [37].

Наиболее распространенными респираторными заболеваниями в Казахстане являются бронхит (71,8%), трахеит (54,1%), бронхиальная астма (47,4%) и пневмония (44,1%). В структуре заболеваний бронхов преобладает острый бронхит (58,2%), в отличие от хронического бронхита – 32,8% случаев. Общая заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среди взрослого населения Республики Казахстан составляет 56%, с темпом роста 17,9% за три года (2019-2022 гг.). ХОБЛ – это

единственное терапевтическое заболевание, смертность от которого не снижается, несмотря на профилактические и лечебные мероприятия [38].

Согласно базе данных глобального эпидемиологического исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease, GBD) [39], в Республике Казахстан в структуре причин смертности от различных заболеваний респираторные инфекции нижних дыхательных путей опустились с 3-го места в 1990 году на 7-е место в 2019 году, в то время как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) поднялась с 5-го места до 3-го соответственно и вошла в ТОП-3 причин смертности после ишемической болезни сердца и инсульта [40] (рис. 5).

Согласно актуальной редакции Клинического протокола Республики Казахстан «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2022 г.), цефиксим в настоящее время включен в перечень антибактериальных препаратов второго выбора для лечения инфекционных обострений ХОБЛ. Его применение регламентировано у пациентов с легким и среднетяжелым течением (стадии I-II по GOLD)

как при отсутствии, так и при наличии факторов риска, а также при тяжелом течении (GOLD III). В соответствующем разделе протокола, посвященном антибактериальной терапии, пероральные цефалоспорины III поколения указаны в качестве одной из терапевтических опций наряду с амоксициллином/клавуланатом и респираторными фторхинолонами. Данное положение цефиксима в рекомендациях согласуется, в частности, с результатами крупного европейского пострегистрационного исследования (Hausen T. et al., 1995) [41], продемонстрировавшим его высокую клиническую эффективность при инфекциях нижних дыхательных путей. В исследовании, включавшем когорту из 9568 пациентов, на фоне терапии цефиксимом были достигнуты следующие показатели успеха при бронхитах: у взрослых – 99,2% при острых и 98,7% при рецидивирующих инфекциях; у детей – 98,4% при острых и 97,2% при рецидивирующих инфекциях.

Учитывая совокупность факторов – преобладающую этиологическую роль *H. influenzae* в структуре обострений ХОБЛ и хронического бронхита, подтвержденную высо-

кую активность цефиксима *in vitro* в отношении данного возбудителя, а также доказанную в клинических исследованиях эффективность – правомерно ставить вопрос о пересмотре его статуса в рамках клинических рекомендаций. Целесообразным представляется рассмотрение цефиксима в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической терапии обострений ХОБЛ (стадии I-III по GOLD) на амбулаторном этапе в будущих обновлениях протокола «Хроническая обструктивная болезнь легких», а также его включение в аналогичную позицию в протоколы «Острый бронхит» у детей и взрослых, «Хронический бронхит».

Основные рекомендации

Участники совета экспертов сформулировали следующие рекомендации по определению места цефиксима в алгоритмах АБТ инфекций верхних и нижних дыхательных путей:

1. Выбор эмпирической терапии ПМП, в том числе цефиксима, должен основываться на оценке резистентности респираторных патогенов в Республике Казахстан. Оценка должна проводиться на основе национального мониторинга имеющихся данных. В случае недостаточности данных конкретных патогенов, оценку необходимо проводить путем экстраполяции мировых данных с учетом локальной динамики потребления антибиотиков, особенно в постковидный период, что критически важно для обеспечения эффективности лечения и контроля над антибиотикорезистентностью.

2. Рекомендовано применение цефиксима в случае доказанной бактериальной инфекции (в том числе на основании использования стрептотеста) или высоковероятной стрептококковой этиологии острого тонзиллофарингита в качестве одного из препаратов выбора при стартовой эмпирической антибиотикотерапии. Рекомендовано включение цефиксима в качестве препарата выбора в клинические протоколы «Клинический протокол

диагностики и лечения острый и хронический тонзиллит» и «Острый и хронический тонзиллит у детей».

3. На основании анализа современных данных о ведущей роли *H. influenzae* в этиологии острого среднего отита и подтвержденной высокой клинической и микробиологической эффективности цефиксима в отношении данного возбудителя рекомендуется включить цефиксим в клинические протоколы РК «Отиты (у детей и взрослых)» в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической антибиотикотерапии ОСО.

4. Рекомендовано применение цефиксима в качестве препарата стартовой эмпирической терапии для антибактериальной терапии у пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях при острых бактериальных риносинуситах. Рекомендовано включение цефиксима в Клинический протокол «Острый и хронический синусит (у взрослых и у детей)».

5. Рекомендовано включение цефиксима в Клинический протокол «Хроническая обструктивная болезнь легких» в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической терапии инфекционных обострений ХОБЛ (стадии I-III по GOLD) без факторов риска синегнойной инфекции на амбулаторном этапе. В Клинический протокол «Бронхиты у детей»: рекомендуется рассматривать цефиксим как препарат выбора при лечении бактериального бронхита, особенно в случае затяжного течения. В Клинический протокол «Острый бронхит» (у взрослых): рекомендуется рассматривать цефиксим как препарат выбора для следующих групп пациентов: лица с сохранением симптомов интоксикации более 6–7 дней и пациенты старше 65 лет с наличием сопутствующих патологий. В Клинический протокол «Хронический бронхит» цефиксим следует определить в качестве одного из препаратов выбора для терапии обострений.

6. Внести в образовательные мероприятия в рамках непрерывного профессионального развития медицинских работников информацию о современных перспективах применения нового антибактери-

ального препарата с действующим веществом цефиксим в алгоритмы лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Заключение

Появление на фармацевтическом рынке Казахстана современного перорального цефалоспоринового III поколения – цефиксима компании ТОО «Алкалоид Казахстан» (Ксифиа), производимого в Республике Северная Македония по стандартам Европейского GMP качества, создает новые возможности для эффективной и качественной терапии респираторных инфекций на амбулаторном сегменте у взрослых пациентов, включая беременных и детей от 6 мес. Преимуществами цефиксима являются его высокая активность против наиболее вероятных возбудителей респираторных инфекций, способность создавать длительно сохраняющиеся терапевтические концентрации в очагах инфекции при пероральном приеме, возможность применения один раз в сутки и благоприятный профиль безопасности, обеспечивающие высокую комплаентность пациентов. Дополнительным значимым аргументом является включение цефиксима в Евразийские клинические рекомендации (2016 г.) [42], разработанные международным коллективом экспертов, в том числе из Республики Казахстан. В данном документе цефиксим регламентирован в качестве средства терапии первой или второй линии при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей.

Цефиксим компании ТОО «Алкалоид Казахстан» (Ксифиа) имеет две лекарственных формы – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и гранулы для приготовления суспензии, что дает возможность использовать препарат не только у взрослых, но и у детей с 6 месяцев.

Таким образом, цефиксим компании ТОО «Алкалоид Казахстан» (Ксифиа) представляет собой ценную терапевтическую опцию для лечения пациентов с амбулаторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей.

Список литературы:

1. Жумакаева А.Н. Антибиотикорезистентность бактериальных патогенов при инфекциях нижних дыхательных путей. Биобезопасность и Биотехнология. 2024;(17):57-71. <https://doi.org/10.58318/2957-5702-2024-17-57-71>
2. Кулмагамбетов И.Р., Нурманбетова Ф.Н., Сарсенбаева С.С. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире // Фармация Казахстана. – 2015. – № 8(171). – С. 20-27.
3. Ануарбекова С., Тыныбаева И. (2024). Проблема антибиотикорезистентности и пути ее решения. ВЕСТНИК Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева. Серия «БИОНАУКА», 148 (3), 58–80. Источник: <https://bulbio.enu.kz/index.php/main/article/view/584>
4. Система мониторинга розничных продаж лекарственных препаратов IQVIA за 9 месяцев 2025 г. (data on file)
5. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016]. Информация доступна на сайте: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> (дата обращения 07.11.2025)
6. Semenova Y, Yergaliyeva A, Aimurziyeva A, Manatova A, Kuntuganova A, Makalkina L, Aldiyarova N, Semenov D, Lim L. A Nationwide Evaluation of Antibiotic Consumption in Kazakhstan from 2019 to 2023. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Nov 23;13(12):1123. doi: 10.3390/antibiotics13121123. PMID: 39766513; PMCID: PMC11672648.
7. Козлов П.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В In vitro активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens» Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024; 26(3):318-326 DOI: 10.36488/смач.2024.3.318-326
8. Kassym L, Kussainova A, Semenov D, Aimurziyeva A, Uzbekova S, Semenova Y. National trends in Azithromycin consumption during 2017-2023 in Kazakhstan: impact of the COVID-19 pandemic and the imperative for enhanced clinical guidelines. *Sci Rep*. 2025 Feb 21;15(1):6309. doi: 10.1038/s41598-025-91216-4. PMID: 39984711; PMCID: PMC11845685.
9. <https://aware.essentialmeds.org/list> (дата обращения 14.11.2025)
10. Balapasheva AA, Smagulova GA, Mussina AZ, Ziganshina LE, Nurgaliyeva ZZ. Pharmacoepidemiological Analysis of Antibacterial Agents Used in a Provisional Hospital in Aktobe, Kazakhstan, in the Context of COVID-19: A Comparison with the Pre-Pandemic Period. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Nov 6;12(11):1596. doi: 10.3390/antibiotics12111596. PMID: 37998798; PMCID: PMC10668668
11. Kassym L, Kussainova A, Semenov D, Aimurziyeva A, Uzbekova S, Semenova Y. National trends in Azithromycin consumption during 2017-2023 in Kazakhstan: impact of the COVID-19 pandemic and the imperative for enhanced clinical guidelines. *Sci Rep*. 2025 Feb 21;15(1):6309. doi: 10.1038/s41598-025-91216-4. PMID: 39984711; PMCID: PMC11845685.
12. Cleary DW, Devine VT, Morris DE, Osman KL, Gladstone RA, Bentley SD, Faust SN, Clarke SC. Pneumococcal vaccine impacts on the population genomics of non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Microb Genom*. 2018 Sep;4(9):e000209. doi: 10.1099/mgen.0.000209. Epub 2018 Aug 6. Erratum in: *Microb Genom*. 2021 May;7(5). doi: 10.1099/mgen.0.000559. Cleary, David [corrected to Cleary, David W]; Devine, Vanessa [corrected to Devine, Vanessa T]; Morris, Denise [corrected to Morris, Denise E]; Osman, Karen [corrected to Osman, Karen L]; Gladstone, Rebecca [corrected to Gladstone, Rebecca A]; Bentley, Ste. PMID: 30080135; PMCID: PMC6202451.
13. Jansen W.T., Verel A., Beitsma M., Verhoef J., Milatovic D. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(4):873-877. DOI: 10.1093/jac/ dkl310
14. Kozlov R.S., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Mikotina A.V., Azizov I.S., Trushin I.V., Dekhnich A.V. In vitro activity of cefpodoxime against Russian clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2023;25(4):372-378. Russian. (Козлов П.С., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В In vitro активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023;25(4):372-378.) DOI: 10.36488/смач.2023.4.372-378.
15. Methodological Verification Center for Antimicrobial Resistance – Reference Center for Clinical Pharmacology. Analytical report. The state of antibiotic resistance of bacterial pathogens in the Russian Federation. 2024. Available at: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf. Accessed June 2025. Russian. (Методический верификационный центр по вопросам антимикробной резистентности – референс-центр по клинической фармакологии. Аналитический отчет. Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации. 2024 г. Доступно по адресу: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf. Ссылка активна на июнь 2025 г.).
16. Авдеев С.Н. и соавт. Цефиксим (современный пероральный цефалоспоринового третьего поколения) и его место в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2025; 27(1):42-50 DOI: 10.36488/смач.2025.1.42-50
17. Brogden R.N., Campoli-Richards D.M. Cefixime. A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 1989;38(4):524-550. DOI: 10.2165/00003495-198938040-00004
18. Stone JW, Linong G, Andrews JM, Wise R. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration. *J Antimicrob Chemother*. 1989 Feb;23(2):221-8. doi: 10.1093/jac/23.2.221. PMID: 2708180.
19. Белов Б.С. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций, вопросы эффективности и безопасности. РМЖ. 2013; 3: 147.
20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксифа таблетки, покрытые пленочной оболочкой (№ РК-ЛС-5№021309)
21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксифа гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (№ РК-ЛС-5№021397)

22. Muanda F.T., Sheehy O., Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(11):2557-2571. DOI: 10.1111/bcp.13364.
23. Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. *Урология*, 2013, №3., Halperin-Walega E. *Drug Metab. Dispos.* 1988;16(1):130-134
24. Goldin J, Graber M. Bacterial Pharyngitis. 2024 Oct 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32644433.
25. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):866-82. doi: 10.1542/peds.113.4.866. PMID: 15060239.
26. Davies HD, Low DE, Schwartz B, Scriver S, Fletcher A, O'Rourke K, Ipp M, Goldbach M, Lloyd D, Saunders NR, et al. Evaluation of short-course therapy with cefixime or rifampin for eradication of pharyngeally carried group A streptococci. The Ontario GAS Study Group. *Clin Infect Dis*. 1995 Nov;21(5):1294-9. doi: 10.1093/clinids/21.5.1294. PMID: 8589159.
27. Watanabe H, Sainokami S, Adachi N, Takizawa K, Kanda S. Amoxicillin-Triggered Rash in Latent Epstein-Barr Virus Infection: A Case of Kawasaki Disease Mimicry in a Seven-Year-Old Girl. *Cureus*. 2025 Jan 24;17(1):e77943. doi: 10.7759/cureus.77943. PMID: 39996218; PMCID: PMC11848226.
28. Pechère JC, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(3):245-253. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.09.026
29. Sánchez Arlegui A, Del Arco Rodríguez J, De Velasco Vázquez X, Gallego Rodrigo M, Gangoiti I, Mintegi S. Bacterial pathogens and antimicrobial resistance in acute otitis media. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2024 Mar;100(3):173-179. doi: 10.1016/j.anpede.2023.12.013. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38350792
30. Sawada S, Okutani F, Kobayashi T. Comprehensive Detection of Respiratory Bacterial and Viral Pathogens in the Middle Ear Fluid and Nasopharynx of Pediatric Patients With Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(12):1199-1203.
31. Dagan R., Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(10):593-604. DOI: 10.1016/s1473-3099(02)00394-8
32. Dagan R., Leibovitz E. Achieving bacterial eradication using pharmacokinetics pharmacodynamics principles. *Int J Infect Dis*. 2003;7:S21-S26. DOI: 10.1016/s12019712(03)90067-1
33. Beisenayeva A, Muldaeva G, Azizov I, Kalbekov Z, Kim N, Litvinova E, Ibysheva A. [OUTPATIENT ANTIMICROBIAL TREATMENT FOR ACUTE TONSILLOPHARYNGITIS]. *Georgian Med News*. 2016 May;(254):15-9. Russian. PMID: 27348161.
34. Gooch WM 3rd, Philips A, Rhoades R, Rosenberg R, Schaten R, Starobin S. Comparison of the efficacy, safety and acceptability of cefixime and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Feb;16(2 Suppl):S21-4. doi: 10.1097/00006454-199702001-00006. PMID: 9041624.
35. Hausen T, Weidlich G, Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection*. 1995;23 Suppl 2:S65-9. doi: 10.1007/BF01742986. PMID: 8537134
36. Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А. О целесообразности применения цефиксима для лечения больных острым бактериальным риносинуситом. *Фарматека*. 2013; 4: 69–73
37. Тельманова Ж., Имангалиев Е., Касенова Д., Билалова З., Игисинова Г., Орозбаев С., Ажетова Ж., Кулаев К., Куандыков Е., Игисинов Н. Тенденции заболеваемости хроническими заболеваниями миндалин и аденоидов в Казахстане // *Журнал развития здравоохранения*. 2022. №48.
38. Serdaliyeva I, Omirbayeva A, Nurmanova N, Kenzheyeva K, Izzatullayeva G. Propedeutics and Problems of Internal Diseases. *Acta Inform Med*. 2023;31(4):287-291. doi: 10.5455/aim.2023.31.287-291. PMID: 38379684; PMCID: PMC10875950.
39. GBD Compare|IHME Viz Hub–Data Visualizations. Available online: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (accessed on 8 November 2021)
40. Gulis G, Aringazina A, Sangilbayeva Z, Kalel Z, de Leeuw E, Allegrante JP. Population Health Status of the Republic of Kazakhstan: Trends and Implications for Public Health Policy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 22;18(22):12235. doi: 10.3390/ijerph182212235. PMID: 34831990; PMCID: PMC8621160.
41. Hausen T, Weidlich G, Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection*. 1995;23 Suppl 2:S65-9. doi: 10.1007/BF01742986. PMID: 8537134
42. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016. – 144 с.

Белок и аминокислоты в поддержании здоровья организма: взгляд эндокринолога Базаровой Анны Викентьевны

28 февраля – 1 марта 2025 года прошел VI Международный конгресс «Гастроэнтерология 2025», объединивший ведущих специалистов в области гастроэнтерологии. В рамках мероприятия были обсуждены актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний ЖКТ, а также внедрения передовых научных разработок в клиническую практику. Убедительным доказательством участия белков и аминокислот в здоровье организма с точки зрения эндокринологии был посвящен доклад Базаровой Анны Викентьевны, к.м.н., доцента кафедры НАО «Медицинский университет Астана», врача высшей категории, эндокринолога (Астана, Казахстан).

Свой доклад Анна Викентьевна начала с представления проблемы нарушения питания, которая беспокоит не только эндокринологов, но и врачей всех видов практик, и очень часто именно гастроэнтерологи находятся на пике этих проблем. В первую очередь это недостаточность питания и нарушение пищевого поведения – широко распространенные нарушения у наших пациентов, которые специалисты часто недооценивают. Спектр нарушения питания обширен – от дефицита питания (анорексия, неврозы) до ожирения, включая все промежуточные нарушения усвоения протеинов и жиров.

Для того чтобы ликвидировать у пациента грубые нарушения питания, требуется работа большой команды специалистов. Довольно часто привлекается внимание к проблеме ожирения, на сегодняш-

ний день это одна из наиболее обсуждаемых тем мирового уровня. Однако давайте проанализируем результат исследования индекса массы тела и смертности населения США от всех причин в 21 веке, которое было опубликовано в Соединенных Штатах в 2023 году по результатам опроса 554 332 взрослых (рис. 1).

Внизу указан индекс массы тела (ИМТ), красная кривая отражает показатели некурящих, а синяя – тех, кто мог курить. Эти результаты показывают, что индекс массы тела 18,5, которые мы считаем вариантом нормы, дает такую же частоту смертности от любых причин, как и индекс массы тела 39,9, т. е. это уже ожирение достаточно серьезное. Эти качели почему-то мы не всегда замечаем. Когда приходит пациент с индексом массы тела менее 18,5, то в обычной практи-

ке какие-то особые рекомендации не предоставляют, если это уже не классическая анорексия, когда идет мощная потеря массы тела по какому-либо причинам.

Эти особенности также были отмечены при COVID-19. На графике ниже отображены индекс массы тела и частота летальных исходов, госпитализации людей, которые при дефиците питания были практически такими же, как у пациентов с ожирением (рис. 2).

Недостаточность питания (НП) – патологическое состояние, обусловленное несоответствием поступления и расхода питательных веществ, приводящее к снижению массы тела и изменению компонентного состава организма. Недоедание является широко распространенной и общепризнанной проблемой как среди госпитализированных пациентов, так и среди

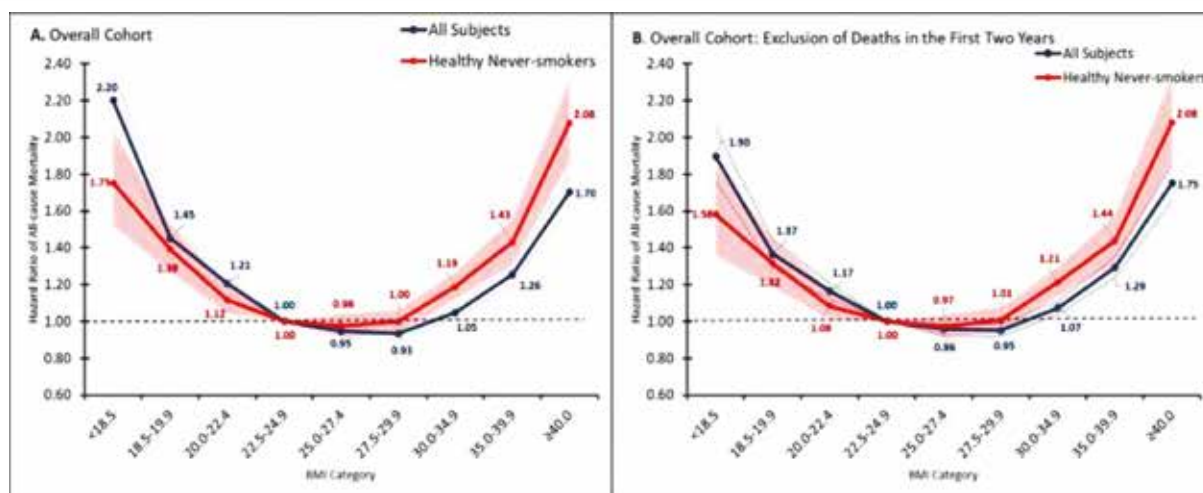


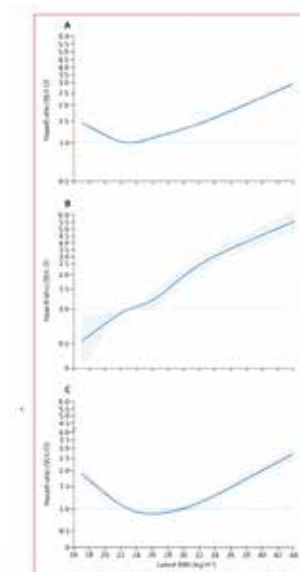
Рисунок 1. Смертность от всех причин в 21 веке населения США: результаты национального интервью 554 332 взрослых

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

населения в целом, но часто остается незамеченной.

Причин синдрома дефицита питания и усвоения белка много, и мы их опять же непосредственно в своей клинической практике очень часто не замечаем. Мы хорошо знаем анорексию, неврозы, и таких пациентов должны вести психиатры вместе с гастроэнтерологами, эндокринологами, врачами общей практики, и это очень серьезная проблема. Но мы забываем о том, что в гериатрии пациенты уже имеют неусвоение белка по разным причинам, есть и другие пациенты с дефицитом массы тела, и мы на это должны обращать внимание.

На фоне ожирения, если пациент начинает соблюдать диету или не соблюдает диету, но употребляет большое количество жиров, то относительное содержание белка в его рационе оказывается ниже, чем при обычном питании у здорового человека. А еще есть хирургические вмешательства, когда пациент до операции соблюдает диету и вообще ничего не ест, после операции ничего не ест, в реанимации его начнут кормить не сразу – и мы удивляемся тому, что в послеоперационном состоянии развиваются осложнения, которые объясняются именно высоким уровнем катаболизма. Имеется ряд состояний – декомпенсированный диабет, тиреотоксикоз, феохромоцитома, прием препаратов с катаболическим эффектом, катаболический стресс (травма с потерей крови, ожоговая травма), которые ведут к массивным потерям белка и других питательных компонентов. Но мы не часто видим в своей клинической практике, чтобы специалисты расписывали диету с учетом такого дефицита питания и назначали нормальные уровни замещения калорий и белков. И другие варианты, когда уже именно гастроэнтерологические проблемы – нарушение усвоения субстратов на фоне болезней ЖКТ – точно так же назначаются препараты для нормализации функции ЖКТ, но замещение дефицита питания происходит нечасто. То есть мы с вами



Частота госпитализаций по поводу COVID-19

Частота госпитализаций в ПИТ

Частота летальных исходов по поводу COVID-19

Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study

Lancet Diabetes Endocrinol
2021; 9: 350-59

Рисунок 2. Исходы пациентов, госпитализированных с COVID-19

не даем непосредственно в клинической практике замещение питания.

Состояние питания тоже часто не фиксируется в полной мере. Мы часто говорим об ожирении и сейчас начали фиксировать его наличие в диагнозах, но редко можно увидеть, чтобы у взрослых людей была указана гипотрофия. Это не касается педиатрической практики, педиатры это оценивают иначе.

Существует много формул оценки нарушений функции питания. Но кто бы из нас считал потерю массы тела за неделю, например, если в условиях хирургического отделения пациенты поступали с одной массой тела, а выписались с измененной массой тела, то последствия хирургического лечения для этих пациентов будут иными. То есть процент потери исходной массы тела во всем мире считается как непосредственно очень важный компонент – за 1 месяц, за 6 месяцев. Сейчас достаточно много выступлений специалистов, в которых учитывается влияние ожирения на клиническое состояние. Но также надо учитывать, что любая потеря массы тела, особенно очень активная (выше 5-10% за определенный промежуток времени, за месяц), является критически важной и может быть необратимой для человека по

разным другим компонентам. Так, снижение ИМТ менее 14 кг/м² является критическим состоянием, менее 12 кг/м² считается практически необратимым. Поэтому надо быть очень внимательными.

Клинические признаки нарушения питания тоже очень разные:

- кожа – шелушение, депигментация, ксероз, экхимозы, медленное заживление ран;
- волосы – ослабление корней, истончение, спиральное закручивание, выпадение;
- ногти – койлонихия, бороздчатость, расслоение, ломкость;
- состояние ротовой полости – хейлоз, гунтеровский глоссит, изъязвления и трещины языка, разрыхление десен, ослабление фиксации зубов;
- глаза – бляшки Бито, сухость конъюнктивы и роговицы, нарушение сумеречного зрения, нарушения рефракции и др.;
- конечности – отеки, гипотрофия мышц, мышечная боль, судороги и т.д.

Пациент обращается к дерматологам, психологам, так как раны не заживают, ему лечат волосы, ротовую полость. Но сначала необходимо наладить нормальное питание, а потом уже лечить все эти симптомы. Поэтому просьба у пациентов, которые приходят от других врачей

и лечат подобные проявления со стороны нарушения питания, оценивать это как дефицит питания и понимать, что нарушение функции кожи и слизистых оболочек, язвенные болезни и трудное заживление раны и тому подобное вместе связаны.

Но есть и более серьезная оценка функции нарушения питания и оценка компонентного состава массы тела. Соотношение пластических и энергетических ресурсов можно описать с помощью двух основных составляющих:

- тощая, или безжировая, МТ (ТМТ) – показатель белкового обмена;
- жировая ткань (ЖТ), косвенно отражает энергетический обмен.

$$\text{ОМТ} = \text{ТМТ} + \text{ЖТ},$$

где ОМТ – общая МТ.

Нормальным содержанием жира в организме считается для мужчин 15–25% от общей МТ, для женщин 18–30% от общей МТ. Скелетная мускулатура в среднем составляет 30% от ТМТ, масса висцеральных органов – 20%, костная ткань – 7%.

Считается, что следует рассчитывать жировую и мышечную массу тела. Самое простое это биоимпедансометрия – информативный и доступный метод, позволяющий анализировать состав тела по следующим показателям: ЖМТ (кг, % от МТ); ТМТ (кг, % от МТ); активная клеточная масса (кг, % от ТМТ); жидкость, кг. По точности получаемых результатов биоим-

педансометрия приближается к рентгеновской денситометрии: коэффициент корреляции – от 0,99 до 0,84 ($p < 0,05$) в зависимости от ИМТ пациента. Это специальные весы, которые косвенно оценивают пол человека, вес, возраст и оценивают соотношение, которое идет по статистике.

Настоящее соотношение жировой, мышечной и костной массы показывает исследование с помощью радиоактивных меток сцинтиграфии различные варианты или некоторые варианты подхода с МРТ с определенными метками. Это метод DEXA, который в настоящее время является «золотым стандартом» оценки компонентного состава тела, в основном это используется для научных исследований. Исследование основано на прямом измерении физической плотности различных тканей тела.

Для определения степени недостаточности питания следует учитывать ИМТ и дополнительные параметры – общий белок, альбумин, трансферрин, абсолютное число лимфоцитов (рис. 3). И эти изменения, например, дефицит белка, альбумина, трансферина следует относить к ситуации НП, а не только к чистым проявлениям анемии или каким-то другим состояниям.

Существует множество методов оценки дефицита питания на основании практических опросников, и сейчас, занимаясь научной работой по клиническим исследованиям, мы увидели, насколько серьезно к опросникам относятся во всем

мире – как пациент использует питание, что он использует. Шкала оценки питания:

1. Субъективная глобальная оценка (SGA) по A. Detsky et all.
2. Универсальный скрининговый метод оценки НП (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST), M. Elia 2003.
3. Мини-шкала оценки состояния питания у пожилых (Mini Nutritional Assessment, MNA).
4. Шкала CONUT (лимфоциты, альбумин, холестерин). Прогностическая роль шкалы CONUT продемонстрирована в крупном клиническом исследовании CHART-2.
5. NRS-2002 (Nutritional Risk Screening, 2002), Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендовано использовать шкалу NRS-2002 для скрининговой оценки нутритивного риска.

Самая известная шкала в клинической практике – субъективная глобальная оценка (SGA) нарушения питания Subjective Global Assessment (SGA) of Malnutrition A. Detsky et all. Это полуколичественный инструмент для оценки статуса питания на основе анамнеза и физического осмотра. Простой, неинвазивный, недорогой и быстро выполнимый метод, который может выполняться у постели больного любым квалифицированным и подготовленным медицинским работником после краткого обучения. Хорошо сочетается с объективными методами оценки

Характеристика состояния питания	Значение ИМТ, кг/м ²	
	18–25 лет	26 лет и старше
Нормальное (эйтрофия)	19,5–22,9	20,0–25,9
Повышенное питание	23,0–27,4	26,0–27,9
Ожирение I степени	27,5–29,9	28,0–30,9
Ожирение II степени	30,0–34,9	31,0–35,9
Ожирение III степени	35,0–39,9	36,0–40,9
Ожирение IV степени	≥40,0	≥41,0
Пониженное питание	18,5–19,4	19,0–19,9
Гипотрофия I степени	17,0–18,4	17,5–18,9
Гипотрофия II степени	15,0–16,9	15,5–17,4
Гипотрофия III степени	<15	<15,5

Рисунок 3. Определение степени недостаточности питания

состояния питания. Помогает выявить недостаточность питания, прогнозировать результаты и дать соответствующие рекомендации госпитализированным пациентам, а также населению в целом. Данные оцениваются субъективно и определяют статус питания по трем основным категориям SGA: хорошее питание (A), слабое или умеренное недоедание (B) или сильное недоедание (C).

И, конечно, когда мы оцениваем статус питания мы должны понимать, что в основном у пациентов возникает дефицит белка или других компонентов и структур. Мы сейчас будем говорить о протеинах. Вспомним старую фразу Ф. Энгельса «Жизнь есть способ существования белковых тел». Работа и функции белков лежат в основе структуры любого организма и всех протекающих в нем жизненных реакций. Любые нарушения белков приводят к изменению самочувствия и нашего здоровья. Необходимость изучения строения, свойств и видов белков кроется в многообразии их функций.

Посмотрим, сколько у нас содержится белков в обычной диете (рис. 4). Обычно мы даем рекомендации: 60% калорийности пищи углеводы, 20% жиры, 20% протеина – наиболее здоровая структура питания, которой миллионы лет, и человек привык питаться этими компонентами без наличия легкоусвояемых жиров в виде растительных масел, произведенных на заводах, и легкоусвояемых углеводов, произведенных на заводах по производству сахара. Классическая типичная диета, которую мы сейчас используем (с использованием этих жиров), для США и Казахстана примерно одинаковая, процент углеводов 50%, большое содержание жиров, в том числе за счет растительных и не очень хороших и некачественных жиров, и снижение протеинов, т. е. мы имеем дефицит по отношению к традиционной нормальной диете.

Средиземноморская диета полезная, потому что создает ненасыщенные жирные кислоты в

ДИЕТА	УГЛЕВОДЫ	ЖИРЫ	ПРОТЕИНЫ
Типичная диета (США, Казахстан)	50 %	35 %	15 %
КЕТО	10 %	70 %	20 %
Средиземноморская	55 %	30 %	15 %
Чисто вегетарианская	50 %	25 %	25 %
Рекомендации	60 %	20 %	20 %

Рисунок 4. Содержание микронутриентов в зависимости от типа диеты

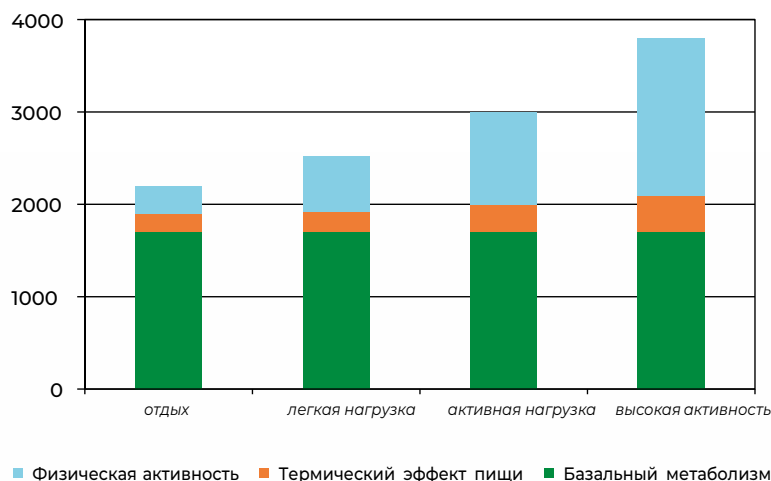


Рисунок 5. Общие затраты энергии при различных уровнях физической активности (ккал/сутки)

большей степени с акцентом на овощных углеводах, но дефицит протеинов в небольшом количестве присутствует.

Кето-диета – нездоровая диета с громадным содержанием жиров. Чисто вегетарианская диета создает условия для большего содержания протеинов, меньшего содержания углеводов и меньшего содержания жиров. Как бы очень неплохая диета, но есть определенные нюансы.

Протеины во всех этих диетах дают наибольшую потерю массы тела, поэтому только на диете максимальную потерю массы тела будет обеспечивать чисто вегетарианская диета. Кето-диета действительно опасна, так как создает условия для мощнейшего жирового гепатоза, а вегетарианская диета очень часто создает дефицит питания за счет дефицита белка. Посмотрите, вроде бы белка много, но он увеличивает постпрандиальный термогенез и

процент базального метаболизма, усвоение продуктов. Поэтому, когда мы переадаем жиры мы фактически термогенез не усиливаем. Углеводы в некоторой степени и протеины в большей степени увеличивают базальный метаболизм, что помогает нам потерять массу тела. Физическая нагрузка, термический эффект пищи, базальный метаболизм – очень важные факторы, которые пациенты должны поддерживать, и мы должны эти калории восполнять.

Обратите внимание, базальный метаболизм – это как минимум 2.000 ккал в сутки (рис. 5). Мы должны учитывать термический эффект пищи, а также состояние пациента, который находится в физической активности или он находится в стационаре.

Какая потребность в аминокислотах и протеинах в среднем у пациентов и у здоровых людей? Потребность в аминокислотах/протеине у взрослых: в среднем у

здоровых – 0,8 г на кг/сутки. Обычно, если мы зафиксировали хроническое недоедание, дефицит массы тела и при нормальном состоянии функции почек мы даем 1,5–2,0 г протеина/кг массы тела в сутки. Если мы в расчете на протеин в питательном варианте или в парентеральном питании при легкой и средней степени тяжести каталитического стресса – 1,5 г протеина/кг массы тела в сутки, критическое состояние полтора в среднем идет 0,6–1,0 г протеина/кг массы тела в сутки при печеночной недостаточности, без диализа мы снижаем 0,6–0,8 г протеина/кг массы тела в сутки и почечная недостаточность на фоне диализа поднимаем до 1,2 г протеина/кг массы тела в сутки.

Оптимальное соотношение животных и растительных белков 55 на 45. А почему такое соотношение животных и растительных белков? С одной стороны, нам хочется быть иногда вегетарианцами, мы жалею животных, очень много людей сейчас приходит с вегетарианской диетой. Но дело все в том, что аминокислоты, которые мы получаем, это органические составляющие белков, их мономеры. По структуре эти соединения состоят из карбоксильных и аминных групп, а также радикала. Наш протеин синтезируется из аминокислот, и съеденный протеин в нашем желудочно-кишечном тракте распадается на аминокислоты и потом происходит их всасывание. У нас существуют заменимые аминокислоты, которые легко будут воспроизводиться в нашем организме, они синтезируются и достаточно хорошо усваиваются и позволяют синтезировать белок, и незаменимые аминокислоты, которые заставляют нас быть хищниками и обязательно получать протеин из пищи животного происхождения, животных и или рыбных продуктов.

Очень важный компонент, который часто оценивают, это аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА), лейцин, изолейцин и валин, составляют около от 17% до 35% скелетных мышц человека. ВСАА – это незаменимые аминокислоты, которые должны посту-

пать с пищевым белком. Аминокислоты, полученные из пищевых белков, транспортируются через кровообращение в скелетные мышцы, где они используются для поддержки синтеза белка и являются дополнительным энергетическим ресурсом.

Это очень популярный заменитель в белковых коктейлях, но есть нюансы их использования. Вот эта классификация аминокислот:

НЕЗАМЕНИМЫЕ: ЗАМЕНИМЫЕ:

Валин	Аланин
Гистидин	Аспарагин
Изолейцин	Аспартат
Лейцин	кислота
Лизин	Цистеин
Метионин	Цистин
Фенилаланин	Глутаминовая
Треонин	кислота
Триптофан	Глутамин
Аргинин (условно	Глицин
заменимая)	Пролин
	Серин

Почему мы о них говорим? Потому что не всегда мы восполняем полную потребность пищи в виде белка, а пациенту необходима возможность принимать белковое питание в достаточном количестве.

Мы должны провести все мероприятия по лечению (восстановлению) недостаточности питания. Наша самая главная задача – восстановление, устранение, лечение факторов, способствовавших нарушению усвоения пищи. Это не всегда возможно.

Мы должны оценить, сколько пациент получает калорий и провести расчет необходимого числа калорий, выбрать рациональную диету и обеспечить реальный выбор типа приема питательных веществ: энтеральный, в том числе зондовое питание, назначение средств для лучшего усвоения пищи (прокинетики, необходимые ферменты); при необходимости выбор энтеральных заменителей питания с расчетом необходимых компонентов пищи.

Мы должны оценить необходимое число у всех компонентов пищи

– протеинов, жиров и углеводов – для восстановления всех функций нутриентов (энергетической, пластической, гормональной), а также дополнить необходимые нутриенты в виде протеинов, аминокислот, в зависимости от состояния пациента, заболеваний и др.

Нутриентная поддержка. Расчет потребностей пациента. Перед назначением нутритивной поддержки необходимо правильно оценить потребности больного. Оценка энергетических потребностей может осуществляться расчетными способами или с помощью не прямой калориметрии.

Согласно рекомендациям ESPEN, энергетическая потребность амбулаторных пациентов – 30–35 ккал на 1 кг МТ; стационарных и лежачих пациентов – 20–25 ккал на 1 кг МТ. Потребности пациентов в белке находятся в диапазоне от 1,2 до 2 г на 1 кг МТ.

Для лучшей усвояемости рекомендуется добавлять полиферментные препараты, при нарушении моторики желудка – прокинетики (метоклопрамид). Увеличивать объем восполнения энергии за счет питательной смеси рекомендуется постепенно.

Мы считаем при дефиците массы тела и при избытке требуются разные добавки – стационарные лежачие пациенты минимально 20-25 ккал на 1 кг массы тела. Лежачий пациент, у которого 80 кг, это как минимум 1600-1800 ккал. Ему в день дают нутриком одну-две бутылочки, что составляет всего 1000 килокалорий. Мы не восполняем калории в обычной клинической практике. Если мы введем энтеральное питание, то необходимо просчитывать всех пациентов, которые находятся в экстренной ситуации и которых необходимо восполнить.

Ну и естественно нутриентная поддержка – процесс обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи и включающий питание специальными смесями перорально (напиток, дополнение к диетическому питанию), энте-

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

ральное питание через зонд или стому, а также парентеральное питание.

Основные задачи нутритивной поддержки:

- 1) обеспечение энергетических и пластических потребностей организма;
- 2) поддержание активной белковой массы, функции тканей, особенно иммунной системы, скелетных и дыхательных мышц;
- 3) восстановление имеющих потерь;
- 4) коррекция метаболических нарушений;
- 5) профилактика и лечение полиорганной недостаточности.

Так, если у пациента идут потери, например, гнойный выраженный процесс, ему удалили какой-то обширный гнойник, он потерял много белка – естественно необходимо учитывать ту недостаточность, которая есть, и провести коррекцию метаболических нарушений.

С позиций доказательной медицины полноценная ранняя нутритивная поддержка у госпитализированных больных позволяет добиться следующего:

- снижения частоты развития больничной пневмонии на 20–25%;
- снижения частоты развития раневых инфекций на 15–40%;
- сокращения сроков искусственной вентиляции легких;
- сокращения сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии;
- уменьшения длительности синдрома полиорганной недостаточности;
- сокращения сроков пребывания в стационаре в среднем на 25%;
- снижения послеоперационной летальности на 8–15%;
- повышения уровня качества жизни пациента;
- уменьшения расхода дорогостоящих и инфекционно-опасных препаратов крови – альбумина и свежзамороженной плазмы.

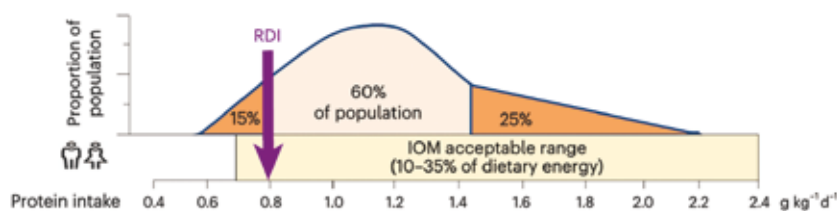


Рисунок 6. Нутритивная поддержка с помощью приема протеина/аминокислот и их метаболитов

Есть разные способы нутритивной поддержки:

- сиппинг (sip feeding) – пероральный прием питательной смеси через трубочку мелкими глотками;
- энтеральное зондовое питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд);
- энтеральное питание через стому (чрескожную эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную) при длительности более 6 нед.

Выбор доступа определяется наличием у больного возможности самостоятельно питаться и отсутствием у него признаков дисфагии. В отсутствие возможности пациента питаться перорально в достаточном объеме целесообразно проведение нутритивной поддержки через зонд или гастростомию.

Всегда необходимо считать калории и белки (рис.6). В среднем число протеинов, аминокислот составляет 0,8 – 1 – 1,2 – 1,4 г протеина/кг массы тела в сутки. Потребление белка более 0,8 мг на кг массы тела в день, в основном животного происхождения, усиливает анаболизм мышечного белка наряду с защитой от возрастной потери мышц и костной ткани.

У пациентов в возрасте 70–79 лет содержание белка в пище в количестве 1,1 г на кг массы тела в день приводит к отсутствию мышечной потери при 3-летнем наблюдении.

ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита) рекомендует потребление белка с пи-

щей от 1,0 до 1,2 г на кг массы тела в день, как минимум 20–25 г чистого белка в каждой порции.

ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Европейское общество клинического питания и обмена веществ) и Исследовательская группа PRO-AGE рекомендуют такое же потребление белка для здоровых людей старшего возраста – от 1,2 до 1,5 г на кг массы тела в день, а для пациентов с тяжелыми заболеваниями и недостаточным питанием – свыше 2 г на кг массы тела в сутки.

Мы очень легко можем рассчитать прием аминокислот по продуктам. Но вы легко найдете в разных вариантах эти таблицы нутритивной поддержки с помощью приема протеина/аминокислот и их метаболитов.

Стоит обратить внимание на важный момент – очень часто спортсмены и не только они пытаются увеличить количество белков в пище до огромного количества. Однако, если мы слишком увеличиваем аминокислоты типа лейцин (выберем 1,6 г и выше протеина/кг массы тела в сутки), то мы усиливаем активацию макрофагов через вот этот генетический маркер рецептора макрофагов mTORC1, который оказывает влияние на увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому если говорят о протеиновой поддержке, не забываем, что переизбыток протеинов не является полезным.

Разное усвоение аминокислот при высокой и низкой протеиновых диетах. Мы по-разному воспринимаем аминокислоты. Стандартные низкопротеиновые диеты и высокопротеиновые диеты могут

изменять усвоение кислот, а могут не изменять (рис. 7).

Эту таблицу можно долго разбирать. Но мы должны понимать, как в данном варианте усваиваются аминокислоты. Иногда можно съесть очень много белка, но аминокислоты усвоятся каждая по-разному. Поэтому во всем мире очень активно используются компоненты, которые помогают доставить аминокислоты в организм в том случае, когда мы не можем обеспечить достаточное количество поступления белков.

Очень много вариантов поступления аминокислот. Если вы видите пациента, который соблюдает, например, вегетарианскую диету и не в состоянии обеспечить продуктами животные компоненты, или вы видите дефицит питания, то вы вполне можете создать условия для восполнения белка. Единственное условие – всегда считайте объем и массу, чтобы это не было превышением.

Существуют сыворотки, которые содержат достаточное количество аминокислот, например, в продукте **Белковая сыворотка Way to go от Solgar** имеются следующие аминокислоты: L-аланин, L-аспарагиновая кислота, L-глутаминовая кислота,

L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин + L-тирозин, L-пролин, L-треонин, L-триптофан, L-валин, L-цистеин, L-аргинин, L-серин, L-глицин.

Этот список действительно содержит 18 аминокислот, в том числе 8 незаменимых и ВСАА-аминокислоты с разветвленной цепью, которые сами в организме не синтезируются. Если пациент находится на каком-то строгом диетическом режиме, и мы боимся развития дефицита белка, для его предотвращения мы вполне можем добавить эту белковую сыворотку Вэй ту гоу как источник высококачественного белка с низким содержанием калорий и для того чтобы восстановить мышечную массу пациентов.

Мы можем точно так же использовать вариант чистой аминокислоты в том случае, когда мы видим какие-то дефициты в восполнении тех или иных аминокислот, потому что каждая аминокислота имеет свою функцию в обеспечении метаболизма. Например, с помощью продукта **L-Глутамин 1000 от Solgar** мы можем увеличить потребление **L-глутамина**, так как именно он принимает участие в следующих процессах.

- Интеграция азотистого обмена.
- Синтез других аминокислот, в том числе и гистидина.
- Обезвреживание аммиака.
- Биосинтез углеводов.
- Участие в синтезе нуклеиновых кислот.
- Синтез фолиевой кислоты (итероилглутаминовая кислота).
- Окисление в клетках мозговой ткани с выходом энергии, запасаемой в виде АТФ.
- Нейромедиаторная функция.
- Превращение в аминომасляную кислоту (ГАМК).
- Участие в синтезе сАМР – посредника некоторых гормональных и нейромедиаторных сигналов.
- Участие в синтезе сGMP, который также является посредником гормональных и медиаторных сигналов.
- Участие в синтезе ферментов, осуществляющих окислительно-восстановительные реакции (НАД).
- Участие в синтезе серотонина (опосредованное, через триптофан).
- Способность повышать проницаемость мышечных клеток для ионов калия.

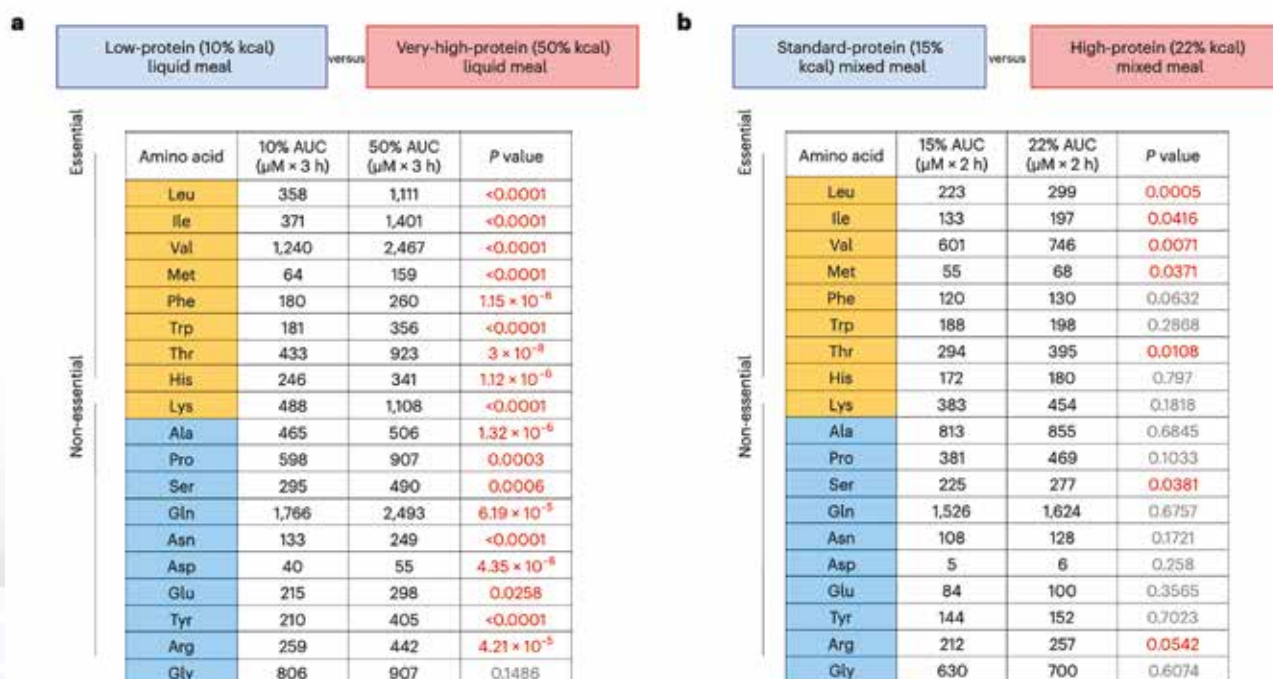


Рисунок 7. Различия в уровне усвоения аминокислот при высоко- и низкопротеиновых диетах

- Синтез н-аминобензойной кислоты.
- Укрепляет иммунитет.
- Ускоряет восстановление после тренировок, предотвращает развитие перетренированности.
- Оказывает антикатаболическое действие (подавляет секрецию кортизола).

У пациентов, у которых есть нарушения нервно-мышечного проведения, к комплексной терапии мы вполне можем добавить L-глутамин в виде биологически активной добавки – следует учитывать содержание активных веществ в 1 таблетке: 1.000 мг, то есть 1 г, который необходимо прибавить к общим протеинам. Также L-глутамин способствует формированию мышечной ткани, улучшает питание мышц; способствует улучшению памяти, концентрации внимания, увеличению работоспособности.

Если мы видим, что у пациента меньше объем приема белка или пациент находится на диете по поводу ожирения, то мы вполне можем добавить именно те аминокислоты, которые в данном случае нужны. Например, **L-карнитин** – аминокислота в свободной форме, природное витаминоподобное вещество, которое по функциональности можно назвать родственным витаминам группы В (но витамином В оно не является).

Важнейшая заслуга L-карнитина в том, что он повышает выработку энергии (и физической, и умственной) в организме. Вещество помогает жирным кислотам из жировых депо транспортироваться в мышечные клетки, где они и превращаются в энергию (осуществляет транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии через их внутреннюю мембрану). Без помощи карнитина жирные кислоты не могут проникнуть через мембраны клеточных митохондрий.

L-карнитин помогает убрать эффекты жирового гепатоза и по большому счету усвоить правильно жирные компоненты, то есть сформировать функцию фосфолипида. В том случае, если мы видим

или подозреваем дефицит белков, вполне можем добавить вот эту аминокислоту, особенно у пациентов со стеатогепатозом, когда мы имеем развитие и непосредственно видим риски развития патологии печени и инсулинорезистентности, в свободной L-форме она также помогает в том случае, когда мы поддерживаем массу тела, повышает работоспособность, снижает объем молочной кислоты и стимулирует работу всех структур, которые связаны с усвоением фосфолипидов.

L-карнитин синтезируется в печени, почках и мозге, но только в размере 25% от суточной нормы. Он производится организмом из гамма-бутиробетаина под действием фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, а затем поступает в другие ткани. Основная часть накапливается в сердечной и скелетных мышцах (около 95%).

L-карнитин как незаменимая аминокислота в легкоусвояемой L-форме предлагается к употреблению взрослым в виде продукта **L-Карнитин от Solgar** по 1 таблетке в день во время еды (в 1 таблетке содержится 500 или 1500 мг L-карнитина и 10 мг пантотеновой кислоты). В тех случаях, когда необходимо нормализовать массу тела, убрать диету, снижают общую калорийность и особенно при похудании у человека с ожирением может возникнуть дефицит протеинов, потому что уменьшение объема приема пищи приводит к

созданию дефицита аминокислот. И в таком варианте пищевые заменители нам помогут.

Есть еще **лецитины** – сложные эфиры аминокислоты холина и диглицеридфосфорных кислот. Основой лецитина являются фосфолипиды, иногда эти термины используются как синонимы. Основными фосфолипидами, содержащимися в соевом лецитине, являются фосфатидилхолин (19–21%), фосфатидилэтаноламин (8–20%), инозитол-содержащие фосфатиды (20–21%) и фосфатидилсерин. Взрослым продукт **Натуральный соевый лецитин от Solgar** предлагается принимать по 1 капсуле 2 раза в день во время еды (в 1 таблетке содержится 720 мг фосфолипидов, суточный прием 2 капсулы = 1,4 гр Фосфолипидов).

Важная аминокислота – **холин** синтезируется в печени из фосфатидилхолина и поступает в организм с продуктами питания. Под воздействием фермента холинацетилтрансферазы в аксонах из холина и ацетилкофермента-А образуется нейромедиатор и нейромодулятор – ацетилхолин, который является главным регулятором базальной холинергической системы. Он отвечает за нервно-мышечную передачу импульсов двигательными нейронами, а в центральной нервной системе выполняет функции стабилизатора.

Холин активирует головной мозг, когда необходимо действовать;



Рисунок 8. Холин в составе продукта Липотропный фактор

тормозит передачу импульсов, если нужно сосредоточиться; отвечает за нейропластичность, внимание, память и абстрактное мышление. Именно дефицит Холина очень часто создает ощущение слабости, мышечной неработоспособности, тормозит передачу мыслей.

Потребность в Холине для синтеза ацетилхолина достаточно высокая, поэтому мы можем добавлять Холин в разных компонентах для того, чтобы улучшить зрительно-моторное восприятие. Именно холин входит в состав продукта **Липотропный фактор от Solgar** в виде пищевых добавок (рис. 8).

Холин – действительно важный компонент, который необходим для печени и для снижения инсулинорезистентности. Доказано, что при жировой болезни печени Холин имеет выраженные положительные эффекты. Также разрешено его применение в третьем триместре беременности, потому что Холин – это фосфолипиды, которые будут формировать и в том числе структуры клеток головного мозга у младенцев, которые как раз активно формируются. Поэтому было доказано, что «Добавка холина в третьем триместре беременности женщин улучшает скорость обработки младенческой информации: рандомизированное, двойное слепое, контролируемое исследование». Он создает условия для более эффективной работы центральной нервной системы у младенцев. Даже умеренное увеличение потребления материнского холина во время беременности может привести к когнитивным преимуществам для потомства.

Дополнительно к Холину рекомендован **метионин** – незаменимая аминокислота, которая участвует в формировании фосфолипидов, помогает жирам уйти из синтеза свободных жирных кислот, т. е. перемещает их в структуре из депо триглицеридов (рис. 9).

Метионин также служит в организме донором метильных групп (в составе S-аденозил-метионина) при биосинтезе холина, адреналина и др., а также источником серы



Рисунок 9. Метионин в составе продукта Липотропный фактор



Рисунок 10. Инозитол в составе продукта Липотропный фактор

при биосинтезе цистеина. Поэтому Метионин тоже входит в состав продукта Липотропный фактор как важный нейротропный и антиоксидантный компонент.

Дополнительные компоненты – аминокислота инозитол, которая активна как липотропный фактор, помогает контролировать холестерин, формирует способность блокировать триглицериды и неэстерифицированные жирные кислоты. На этом фоне снижается фактор инсулинорезистентности (рис. 10).

Поэтому продукт **Липотропный фактор от Solgar**, в котором проявляется синергическое действие трех активных компонентов: холина, инозитола и метионина, можно использовать в качестве основы для лечения и улучшения функции печени из-за его безопас-

ности в применении. Однако метионин также продемонстрировал ограниченную клиническую ценность при лечении некоторых хронических заболеваний печени.

Учитывая, что это аминокислоты, они входят в состав протеиновой нагрузки, но это очень небольшая нагрузка (1 г), которая поможет создать условия для формирования более здорового питания в том случае, когда мы назначаем жесткую диету, когда пациент худеет, или когда из-за дефицита питания пациенту трудно восполнить компоненты пищи. Разные хронические заболевания печени требуют введения многих компонентов, и вот такое совместное действие холина, инозитола и метионина нормализует состояние печени и липидный обмен. Также они могут помочь в случае

с синдромом поликистозных яичников, инсулинорезистентностью, восстановить фертильность и репродуктивную функцию.

Какие еще компоненты помогают усваивать протеины? Это **таурин** – 2-аминоэтансульфоновая серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме из цистеина и метионина, относится к заменимым или условно заменимым аминокислотам. Она способствует ускорению реакций энергетического обмена в организме, ускорению восстановления работающих мышц, препятствует развитию утомления во время интенсивной мышечной нагрузки. Таурин способен подавлять перекисное окисление липидов, стабилизировать мембранную проницаемость, играет защитную роль при развитии оксидативного стресса. Он антагонист гомоцистеина – признанного фактора риска дисфункции эндотелия и связанных с ним тромбозов, что позволяет нормализовать функции эндотелия путем способности снижать биологическое действие мощнейшего вазоконстриктора – ангиотензина II. Его можно добавлять или не добавлять. Но часто при больших нагрузках его синтеза недостаточно, потому что эта аминокислота помогает формировать клеточные мембраны, энергетические процессы, регулировать гамма-аминомасляную кислоту, пролактин и другие гормоны, регулирует ответ на выброс катехоламинов, в частности адреналина, повышает работоспособность и способна контролировать вес, так как помогает правильной работе мышц. Когда мы используем Таурин? Когда нам нужно улучшить энергетические обменные процессы, клеточные мембраны, противовоспалительные эффекты. Опять же Таурин – это аминокислота. Если мы даем белковое питание, при этом добавляем таурин в качестве продукта **Таурин 500 от Solgar** (500 мг) и применяем два раза в день, т. е. 1 г протеина в сутки.

По аминокислотам мы сказали все. Но аминокислоты усваивают-

ся в определенном соотношении в контексте всех других метаболических процессов. **Витамин D3** – в основном мы говорим о том, что биологически активная форма витамина D (холекальциферол) помогает нам поддерживать уровень кальция в толстом кишечнике. Но у 1,25(OH)D – наиболее активная форма витамина D3, образующаяся при гидроксировании в почках, есть очень много других эффектов, в том числе антиметаболические, т. е. восстанавливающие правильный метаболизм, в том числе и усвоение. Усвоение аминокислот также идет под регуляцией витамина D, для этого необходимо использовать нормальную дозировку – 600-1000 МЕ (международных единиц). Это средняя поддерживающая доза по протоколам, которую не стоит превышать.

И интересный компонент, который пользуется широким признанием, – **жирные кислоты омега-3**, которые формируют возможность усвоения протеинов, уменьшают уровень холестерина, способствуют предотвращению депрессивных состояний. Это компоненты продукта **Тройная Омега-3 950 от Solgar**, которые помогают усваивать аминокислоты и обеспечивать их правильный метаболизм.

Йод. Эндокринологи серьезно относятся к применению йода, потому что если у пациентов есть узловые заболевания щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, то им рекомендуется йод в активной форме L-тироксина. Для обыкновенного здорового человека с нормальной щитовидной железой, в наших условиях замещения йода в соли, йод из естественных бурых водорослей как источник органического йода подходит достаточно хорошо. Поэтому обычным пациентам с нормальным состоянием щитовидной железы в случае наличия дефицита питания рекомендуется добавить йод из северо-атлантических глубоководных бурых водорослей в виде продукта **Йод из бурых водорослей и йодида калия келп от Solgar**.

Заключение

Недоедание является широко распространенной и общепризнанной проблемой как среди госпитализированных пациентов, так и среди населения в целом, но часто остается незамеченной.

Необходимо внедрение в клиническую практику методов оценки состояний, связанных с недостаточностью питания. Основные задачи нутритивной поддержки:

- обеспечение энергетических потребностей организма;
- поддержание активной белковой массы,
- восстановление имеющихся потерь;
- коррекция метаболических нарушений;
- профилактика и лечение полиорганной недостаточности.

Восстановление белковой недостаточности необходимо проводить с оценкой объема общего белка и необходимых аминокислот. Для того, чтобы вывести пациента из различных критических состояний, необходимо восстанавливать питание путем конкретной пищевой поддержки, а также добавлять различные нутритивные компоненты в виде внутривенного и парентерального, в том числе пищевых добавок.

Использованные сокращения:

ЖТ – жировая ткань
ИМТ – индекс массы тела
НП – недостаточность питания
ОМТ – общая МТ
ТМТ – тощая, или безжировая, МТ

*Статья подготовлена
Супрун Элиной Владиславовной –
д.м.н., профессор, Институт
неврологии, психиатрии и наркологии
НАМН Украины,
г. Харьков, на основе материалов
из доклада Базаровой Анны
Викентьевны – к.м.н., доц. каф.
НАО «Медицинский университет
Астана», врач высшей категории,
эндокринолог (Астана, Казахстан).*



ҮШТІК ОМЕГА 3 950 МГ ЭПҚ ЖӘНЕ ДГҚ ТРОЙНАЯ ОМЕГА-3 950 МГ ЭПК И ДГК

Әрбір капсуладағы максималды Омега-3 ПҚМҚ құрамы*
Максимальное содержание Омега-3 ПНЖК в каждой капсуле*



Мұқият таңдалған суық су
балықтарының жұмсақ
тіндерінен алынған



Получена из мягких тканей
тщательно отобранных
холодноводных рыб

Ауыр металл тұздарын
тазарту үшін молекулалық
сүзу әдісі

Метод молекулярной
дистилляции для очистки
от солей тяжелых металлов



Омега-3 пайдалы қасиеттерін
сақтау үшін суық сығымдау
технологиясы

Технология холодного
прессования для сохранения
полезных свойств Омега-3



Жүкті және бала емізетін әйелдер дәрігердің
ұсынысы бойынша
және бақылауымен қолдана алады

Может применяться беременными

и кормящими женщинами по рекомендации и под наблюдением врача



* Solgar accortиментінде
* В accortименте Solgar

Реклама

БЦ Жибек Жолы, ул. Жибек Жолы 135, 9 этаж, офис 8

+7 (727) 311 14 44

SolgarKazakhstan

www.solgar.kz

Solgar.kz



ҚАРСЫ КӨРСЕТІЛІМДЕРІ БАР. ҚОЛДАНАР АЛДЫНДА МАМАНМЕН КЕҢЕСУ КЕРЕК.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ББК, ДӘРІЛІК ЗАТ БОЛЫП ТАБЫЛМАЙДЫ
БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-46-50

Компьютерная томография при острой мезентериальной ишемии: диагностические возможности, ограничения и будущее



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

М.Р. Кузнецов¹, д.м.н., А.И. Чернооков², д.м.н., А.А. Атаян¹, к.м.н., Е.Н. Белых¹, к.м.н.,
О.В. Канадашвили¹, к.м.н., А.А. Рамазанов³, М.И. Иванова⁴, С.О. Цединов¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), Москва

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва

³ГАУЗМО КЦВМиР, Москва

⁴ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана», Москва

Острая мезентериальная ишемия (ОМИ) является критическим и потенциально опасным для жизни состоянием, вызванным внезапным сокращением притока крови к кишке, что приводит к ишемии и, при отсутствии лечения, к некрозу кишки. Клиническая картина ОМИ может быть неспецифической и вариабельной, что часто затрудняет диагностику. Без своевременной диагностики и лечения ОМИ может привести не только к некрозу кишки, но и к сепсису, полиорганной недостаточности, синдрому короткой кишки в результате обширной резекции кишки. Ранняя диагностика имеет решающее значение для оптимизации лечения и снижения показателей заболеваемости и смертности. Эта обзорная статья направлена на изучение роли компьютерной томографии (КТ) в диагностике ОМИ, сравнение ее эффективности с эффективностью других методов и обсуждение будущих направлений совершенствования диагностики на основе КТ. Был проведен всесторонний поиск литературы для выявления соответствующих исследований по использованию КТ и других методов визуализации в диагностике ОМИ. Были изучены диагностические данные и параметры, связанные с ОМИ, включая утолщение стенки кишки и ее пневматоз, поражение верхней брыжеечной артерии и ее ветвей. Кроме того, изучалась роль КТ-ангиографии в оценке аномалий верхней брыжеечной артерии и вены. Результаты показывают, что КТ является эффективным инструментом диагностики ОМИ с более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими методами визуализации, такими как рентген, ультразвук и магнитно-резонансная томография. Однако следует учитывать такие ограничения, как качество изображения, особенности пациента и риски, связанные с ионизирующим излучением и контрастными веществами. Таким образом, КТ играет решающую роль в ранней диагностике ОМИ, обеспечивая быструю и точную оценку состояния. Дальнейшие достижения в технологии КТ и внедрение искусственного интеллекта и машинного обучения могут повысить точность диагностики и сократить время постановки диагноза. Мультидисциплинарный подход, объединяющий КТ с другими методами диагностики, может дополнительно оптимизировать ведение пациентов с ОМИ.

Ключевые слова: острая мезентериальная ишемия, нарушение мезентериального кровообращения, компьютерная томография, КТ-ангиография, ранняя диагностика, ишемия кишки, верхняя брыжеечная артерия, искусственный интеллект, машинное обучение, мультидисциплинарный подход

Для цитирования: Кузнецов М.Р., Чернооков А.И., Атаян А.А., Белых Е.Н., Канадашвили О.В., Рамазанов А.А., Иванова М.И., Цединов С.О. Компьютерная томография при острой мезентериальной ишемии: диагностические возможности, ограничения и будущее. РМЖ. 2024;10:23–26. DOI: 10.32364/2225-2282-2024-10-4

M.R. Kuznetsov¹, A.I. Chernookov², A.A. Atayan¹, E.N. Belykh¹, O.V. Kanadashvili¹, A.A. Ramazanov³, M.I. Ivanova⁴, S.O. Tsedinov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

²BIOTECH University, Moscow

³Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation, Moscow

⁴N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow

Computed tomography in acute mesenteric ischemia: diagnostic possibilities, limitations and the future

Acute mesenteric ischemia (AMI) represents a severe and potentially life-threatening condition caused by an abrupt reduction in intestinal blood flow. This ischemic event, if not promptly addressed, leads to intestinal necrosis. The clinical presentation of AMI is commonly nonspecific and variable, complicating early diagnosis. Without timely detection and intervention, AMI can progress to devastating complications including intestinal necrosis, sepsis, multiple organ

dysfunction syndrome (MODS), or short bowel syndrome secondary to extensive bowel resection. Early identification is therefore paramount to optimizing treatment and reducing both morbidity and mortality associated with this condition. This review explores the pivotal role of computed tomography (CT) in the diagnosis of AMI, evaluates the diagnostic accuracy of CT in comparison with alternative imaging modalities, and discusses future advancements aimed at enhancing CT-based diagnostic capabilities. A comprehensive review of the existing literature was conducted, focusing on studies investigating the utility of CT and other imaging techniques in the evaluation of AMI. Relevant diagnostic parameters were analyzed, including bowel wall thickening, pneumatosis intestinalis, and damage within the superior mesenteric artery (SMA) and its branches. The role of CT angiography was also assessed in diagnosing abnormalities of the mesenteric arterial and venous systems. The findings underscore that CT is a highly effective diagnostic tool for AMI, offering superior sensitivity and specificity compared to other imaging technologies such as X-ray, ultrasound, and magnetic resonance imaging (MRI). However, certain limitations – such as suboptimal image quality in specific patient populations, the risks associated with ionizing radiation, and adverse reactions to contrast agents – must be acknowledged and addressed. Despite these challenges, CT has emerged as a cornerstone in the early detection and management of AMI, facilitating rapid and accurate assessments that are critical to improving patient outcomes. Advances in CT technology and integration of artificial intelligence and machine learning algorithms into CT imaging workflows could refine diagnostic accuracy and reduce time-to-diagnosis. A multidisciplinary approach that combines CT imaging with other diagnostic modalities may further optimize the patient management of with AMI.

Keywords: acute mesenteric ischemia, mesenteric circulation disorder, computed tomography, CT angiography, early diagnosis, intestinal ischemia, superior mesenteric artery, artificial intelligence, machine learning, multidisciplinary approach.

For citation: Kuznetsov M.R., Chernookov A.I., Atayan A.A., Belykh E.N., Kanadashvili O.V., Ramazanov A.A., Ivanova M.I., Tsedinov S.O. Computed tomography in acute mesenteric ischemia: diagnostic possibilities, limitations and the future. RMJ. 2024;10:23–26. DOI: 10.32364/2225-2282-2024-10-4

Введение

Острая мезентериальная ишемия (ОМИ) является критическим и потенциально опасным для жизни состоянием, вызванным внезапным сокращением притока крови к кишке, что приводит к ишемии и, при отсутствии лечения, к некрозу кишки [1]. ОМИ можно разделить на 4 основных типа в зависимости от основной причины снижения кровоснабжения: артериальная эмболия (40–50 %), артериальный тромбоз (25–30 %), венозный тромбоз (5–15 %), а также неокклюзионная мезентериальная ишемия (НОМИ) (20–30 %), которая часто наблюдается у пациентов в критическом состоянии [2–6].

История изучения ОМИ насчитывает более 500 лет. Одним из первых ученых, описавшим эту патологию в книге в 1507 г., был итальянский анатом А. Benivieni. Однако подробное клиническое изучение нарушения кровообращения в кишке началось только в XIX в. В 1834 г. Desprez описал случай кишечной гангрены вследствие поражения артерий, кровоснабжающих кишку. В 1843 г. Tiedeman впервые сделал клиническое описание этой патологии, а в 1847 г. Virchow подробно описал три случая эмболии верхней брыжеечной артерии (ВБА) [7, 8].

Острая мезентериальная ишемия встречается относительно ред-

ко, составляя примерно 0,1 % всех госпитализаций. Однако заболеваемость, вероятно, недооценена из-за проблем с ранней диагностикой. Заболеваемость ОМИ увеличивается с возрастом, чаще всего поражая лиц старше 60 лет [6, 9], ОМИ более распространена среди пациентов с предрасполагающими факторами риска [10–12].

Клиническая картина ОМИ может быть неспецифической и вариабельной, что часто затрудняет диагностику. Без своевременной диагностики и лечения ОМИ может привести к некрозу кишки, сепсису, полиорганной недостаточности, синдрому короткой кишки в результате обширной резекции кишки [8, 13, 14]. Ранняя диагностика и вмешательство имеют решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов.

Важность ранней диагностики

Прогноз ОМИ сильно зависит от времени постановки диагноза и начала соответствующего лечения. Несвоевременная диагностика часто приводит к необратимой ишемии кишки, некрозу и системным осложнениям, что способствует высокой летальности при ОМИ [2, 7]. Летальность колеблется от 50 до 90 % в зависимости от типа ОМИ и времени до постановки диагноза и лечения [3, 13, 15, 16]. Ранняя

диагностика ОМИ позволяет своевременно начать лечение, которое может включать консервативное лечение, эндоваскулярное или хирургическое вмешательство в зависимости от типа и тяжести состояния. Консервативное лечение, такое как инфузионная терапия и антибиотики широкого спектра действия, обычно назначают всем пациентам с подозрением на ОМИ, но в запущенных случаях его может быть недостаточно для спасения кишки и, как следствие, пациента [17]. Эндоваскулярные вмешательства, такие как внутриартериальные вазодилататоры, тромболизис или механическая тромбэкстракция, могут применяться в отдельных случаях ОМИ, особенно при артериальной эмболии или тромбозе, для быстрого восстановления кровотока и сведения к минимуму ишемии кишки. Успех этих вмешательств сильно зависит от сроков проведения процедуры по отношению к началу ишемии [18–20]. Хирургическое вмешательство часто требуется при далеко зашедшей ОМИ с некрозом, перфорацией или перитоните [16]. Раннее хирургическое вмешательство, основанное на ранней диагностике, позволяет при необходимости провести быструю реваскуляризацию и резекцию кишки, повышая шансы на выживание [1]. Напротив, запоздалая диагностика и хирургическое

вмешательство могут привести к более обширной резекции кишки, что приведет к синдрому короткой кишки и повышению летальности [21]. Таким образом, ранняя диагностика ОМИ имеет решающее значение для улучшения прогноза и результатов лечения пациентов, поскольку она позволяет проводить своевременное и адекватное лечение, потенциально уменьшая степень ишемии кишки, некроза и осложнений, в конечном итоге снижая уровень летальности.

Обзор методов диагностики

Диагностика острой ОМИ может быть затруднена из-за ее неспецифической клинической картины [7]. Традиционно диагноз основывается на сочетании клинического осмотра, лабораторных методов и методов традиционной визуализации [2, 7]. Клиническое обследование включает оценку анамнеза пациента, симптомов и физикальных данных, таких как боль в животе, болезненность при пальпации и признаки перитонита [3]. Лабораторные тесты, включая общий анализ крови, анализ лактата сыворотки и метаболический анализ, могут выявить признаки воспаления, ацидоза и органной дисфункции, но они не являются специфическими для ОМИ [22]. Обзорная рентгенограмма брюшной полости может выявить признаки кишечной непроходимости или пневмоторакса, но эти данные неспецифичны и могут наблюдаться при различных абдоминальных патологиях [5]. Чувствительность и специфичность простой рентгенографии в диагностике ОМИ низки, что ограничивает ее использование в качестве основного диагностического инструмента. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости можно использовать для оценки толщины стенки кишки, мезентериального кровотока и наличия свободной жидкости, но оно имеет ограниченную чувствительность и специфичность для диагностики ОМИ. Ультразвуковая доплерография может помочь

оценить проходимость мезентериальных сосудов, однако его точность зависит от навыков оператора и телосложения пациента [23, 24]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) может предоставить подробную информацию о толщине стенки кишки, контрастном усилении и сосудистых аномалиях, что делает ее полезным инструментом диагностики ОМИ. Однако МРТ менее доступна, занимает много времени и может быть противопоказана пациентам с определенными заболеваниями или имплантированными устройствами. Кроме того, чувствительность МРТ к артефактам движения и критическое состояние некоторых пациентов с ОМИ могут ограничивать ее использование в качестве основного диагностического метода [25, 26].

Компьютерная томография как инструмент диагностики ОМИ

Неоспоримыми преимуществами компьютерной томографии (КТ) в современном лечебном учреждении являются ее скорость и доступность. КТ можно выполнить быстро, обычно в течение нескольких минут, и она широко доступна в большинстве медицинских учреждений. Такое быстрое получение изображений позволяет своевременно диагностировать и проводить вмешательства, что имеет решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов с ОМИ. Данное исследование обеспечивает высокое пространственное разрешение и подробные изображения брюшной полости, что позволяет визуализировать небольшие структуры и аномалии, которые могут быть незаметны при других методах визуализации. КТ-изображения могут быть реконструированы в различных плоскостях, что облегчает оценку кишки, ВБА и окружающих структур. Использование внутривенных контрастных веществ при КТ улучшает визуализацию сосудистых структур и помогает различать нормальные и ишемизированные сегменты кишки. КТ обладает высокой чув-

ствительностью и специфичностью в диагностике ОМИ, что делает ее достаточно точным диагностическим инструментом [23, 24, 27–29].

Утолщение стенки кишки является частым КТ-признаком у пациентов с ОМИ. Эта особенность возникает в результате отека, воспаления или кровоизлияния в стенку кишки. Утолщение стенки кишки является неспецифическим признаком и может наблюдаться при других состояниях, таких как воспалительное заболевание кишки или инфекционный колит. Однако в соответствующем клиническом контексте это может вызвать подозрение на ОМИ [29, 30].

Интрамуральный газ в кишке – это газ в стенке кишки, который можно обнаружить на КТ в виде линейных или кистозных просветлений. Этот признак свидетельствует о прогрессирующей ишемии и может указывать на трансмуральный инфаркт кишки. Газ в стенке кишки является тревожным признаком, так как связан с более высоким риском осложнений и смертности [5, 30–32].

При использовании внутривенных контрастных веществ КТ-ангиография обеспечивает изображение сосудов брыжейки с высоким разрешением, что позволяет выявить патологии, которые могут привести к ОМИ. Оценка как артериальной, так и венозной системы имеет решающее значение, поскольку ишемия может быть результатом артериальной окклюзии (полной или субтотальной), венозного тромбоза или их комбинации. КТ-ангиография позволяет выявить различные сосудистые поражения, связанные с ОМИ, включая окклюзию, стеноз и тромбоз [24, 27, 33]. Выявление основной причины ишемии помогает определить соответствующую стратегию лечения. КТ-ангиография продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность в диагностике ОМИ, а также в прогнозировании смертности, причиной которой являлось ОМИ. В метаанализе [27] сообщается о совокупной чувствительно-

сти до 94 % и специфичности до 95 % для КТ-ангиографии при выявлении ОМИ. При прогнозировании смертности чувствительность составляла 68 %, а специфичность достигала 77 %. Такая высокая диагностическая точность делает КТ-ангиографию важным инструментом для оценки состояния пациентов с подозрением на ОМИ, поскольку своевременная диагностика и вмешательство имеют решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов [28].

Роль КТ при различных типах ОМИ

КТ-ангиография позволяет выявить эмболическую окклюзию брыжеечных артерий, обычно характеризующуюся резким отсечением сосуда видимым эмболом. Эта информация играет главную роль в определении показаний к проведению вмешательств, таких как открытая эмболектomia, эндоваскулярное вмешательство. Артериальные тромбозы составляют около 25–30 % случаев ОМИ [6, 8, 34]. В этих случаях КТ-ангиография может выявить тромботическую окклюзию мезентериальных артерий, часто на фоне ранее существовавшего атеросклеротического заболевания. Выявление артериального тромбоза на КТ может помочь определить необходимость процедур эндоваскулярной реваскуляризации или введения тромболитических средств.

КТ-ангиография эффективна в диагностике венозного тромбоза, выявляя дефекты наполнения в брыжеечных венах и связанные с ними изменения стенки кишки, такие как утолщение и отек. Ранняя диагностика чрезвычайно важна, поскольку антикоагулянтная терапия может помочь предотвратить прогрессирование ишемии и снизить риск осложнений.

Неокклюзионная мезентериальная ишемия является причиной около 20–30 % случаев ОМИ и часто связана с состояниями гипоперфузии кишки или вазоспастическими состояниями. КТ-ангиография мо-

жет показать диффузное сужение и неравномерность брыжеечных артерий без видимых тромбов или эмболов. Диагноз НОМИ может служить ориентиром для начала введения вазодилататоров и оптимизации гемодинамических параметров для восстановления перфузии кишки [3, 10, 15, 18, 35, 36].

Сравнение КТ с другими методами диагностики

Как говорилось ранее, чувствительность и специфичность КТ-ангиографии для диагностики ОМИ составляют 94 % и 95 % соответственно. Для сравнения: другие методы визуализации, такие как УЗИ, рентген и МРТ, как правило, имеют более низкую чувствительность и специфичность для диагностики ОМИ. Хотя УЗИ может быть полезным для выявления сосудистых аномалий, его точность часто зависит от оператора и может быть ограничена такими факторами, как интерференция газов в кишке. Обычный рентген обычно менее чувствителен и специфичен, часто выявляя только неспецифические признаки. МРТ является перспективным методом, но его чувствительность и специфичность в выявлении ОМИ все еще ниже, чем у КТ-ангиографии. КТ-ангиография широко доступна и относительно экономична, особенно по сравнению с МРТ. Это делает ее методом выбора для диагностики ОМИ в различных медицинских учреждениях. Ультразвук дешевле, чем КТ-ангиография, но его более низкая чувствительность и специфичность могут ограничивать его диагностическую ценность. МРТ, хотя и обеспечивает хорошее контрастирование мягких тканей и отсутствие ионизирующего излучения, как правило, дороже и требует больше времени, чем КТ, что делает ее менее практичной в экстренных ситуациях. Благодаря скорости КТ-ангиографии можно быстро поставить диагноз, что имеет решающее значение при лечении ОМИ. Ранняя диагностика и вмешательство способствуют улучше-

нию результатов, поскольку отсроченное лечение может привести к инфаркту кишки, сепсису и высокой летальности. МРТ и УЗИ могут потребовать больше времени для получения и интерпретации изображений, что может привести к задержке диагностики и лечения [15, 23, 25, 27, 28, 33, 37, 38].

Ограничения КТ в диагностике ОМИ

Несколько факторов могут повлиять на диагностическую точность КТ при ОМИ. Качество изображения может ухудшиться из-за таких факторов, как движения пациента, расположение кишки и артефакты от металлических имплантатов или хирургических устройств. Такие факторы, как ожирение у пациента и наличие желудочно-кишечных заболеваний, также могут затруднить интерпретацию результатов КТ. Данный метод включает в себя воздействие ионизирующего излучения, которое может увеличить риск развития радиационно-индуцированных злокачественных новообразований, особенно у молодых пациентов и у тех, кто подвергается многократному сканированию. Однако преимущества КТ в диагностике ОМИ обычно перевешивают риски, связанные с радиационным облучением в критическом состоянии. Еще одним ограничением КТ является использование йодсодержащих контрастных веществ, которые могут вызывать осложнения у некоторых пациентов. Контраст-индуцированная нефропатия представляет собой потенциальный риск, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, диабетом или обезвоживанием. Кроме того, у некоторых людей могут возникнуть аллергические реакции на контрастное вещество, начиная от легких симптомов, таких как зуд или сыпь, и заканчивая более тяжелыми реакциями, такими как анафилаксия [24, 25, 30, 37–42]. В этих случаях можно рассмотреть альтернативные методы визуализации.

**Будущие направления
улучшения КТ-диагностики**

Новые достижения в технологии КТ, такие как двухэнергетическая КТ и алгоритмы итеративной реконструкции, могут повысить ее диагностическую точность при ОМИ. Двухэнергетическая КТ может обеспечить лучшую визуализацию сосудистых структур и повысить точность дифференциации ишемии стенки кишки от других патологий. Эта технология обладает широкими возможностями, которыми до этого не располагал данный метод, – определять химический состав тканей и на основе этого более четко дифференцировать структуры. Алгоритмы итеративной реконструкции могут улучшить качество изображения и уменьшить его «шум», что позволит эффективнее выявлять малозаметные изменения в случаях ранней ишемии. Интеграция искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения (МО) в интерпретацию КТ-изображений показала многообещающие результаты в повышении точности диагностики и сокращении времени постановки диагноза. Алгоритмы ИИ могут быть обучены для выявления специфических признаков,

связанных с ОМИ, таких как утолщение стенки кишки, пневматоз кишки и сосудистые поражения. Кроме того, алгоритмы МО могут помочь в оценке тяжести ишемии и прогнозировании результатов лечения пациентов, тем самым помогая принимать клинические решения [43–45].

Разработка междисциплинарных диагностических алгоритмов, объединяющих результаты КТ с клиническими, лабораторными и другими данными визуализации, позволит повысить точность и своевременность диагностики ОМИ. Совместный подход с участием рентгенологов, общих хирургов, сосудистых хирургов и других специалистов позволит помочь обеспечить учет всей необходимой информации в диагностическом процессе, тем самым оптимизируя ведение пациентов и улучшая результаты лечения [36, 46, 47].

Заключение

Компьютерная томография играет важную роль в диагностике ОМИ, обладая рядом преимуществ по сравнению с другими методами визуализации. Она обеспечивает изображения с высоким разрешением, позволяет быстро оценить

поражение сосудов и кишки, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении ранних признаков ишемии. Ранняя диагностика ОМИ имеет решающее значение, поскольку она напрямую влияет на прогноз, летальность и варианты лечения, доступные для пациентов. Несмотря на свою важность, КТ имеет определенные ограничения, которые могут повлиять на точность диагностики, связана с лучевой нагрузкой и может вызвать осложнения, обусловленные использованием контрастных веществ.

Устранение этих ограничений и улучшение КТ-диагностики необходимы для оптимизации результатов лечения пациентов. Достижения в технологии КТ, интеграция ИИ и МО, а также разработка междисциплинарных диагностических алгоритмов являются многообещающими направлениями для будущих исследований и разработок в этой области.

Дальнейшие исследования, направленные на преодоление ограничений КТ и изучение новых технологий, помогут расширить диагностические возможности КТ и потенциально спасти больше жизней в будущем.

Список литературы:

1. Acosta S., Björck M. Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well-defined population. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;26(2):179–183. DOI: 10.1053/ejvs.2002.1893
2. Clair D.G., Beach J.M. Mesenteric Ischemia. N Engl J Med. 2016;374(10):959–968. DOI: 10.1056/NEJMra1503884
3. Klar E., Rahmanian P.B., Bücken A. et al. Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(14):249–256. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0249

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

Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи

Ю.О. Шульпекова, И.Р. Попова, В.М. Нечаев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, РФ

Цель: Диагностические критерии функциональных заболеваний желчевыводящих путей представлены в материалах Римского консенсуса IV, а также экспертных советов российских и зарубежных специалистов. Приступы функциональной билиарной боли обусловлены нарушением оттока желчи через пузырный проток и сфинктер Одди. Выдвинуто предположение о наличии «билиарного континуума», в котором у части пациентов билиарная дисфункция трансформируется в желчнокаменную болезнь (ЖКБ).

Основные положения. В качестве патофизиологической основы развития билиарной дискинезии и ЖКБ рассматривается литогенная желчь. Она провоцирует воспаление низкой степени в слизистой оболочке желчных путей, снижение сократимости желчного пузыря и нарушение расслабления билиарных сфинктеров, нарушение физиологического ответа на холецистокинин. Изменение моторики желчных путей может быть связано с влиянием гидрофобных солей желчных кислот и нарушением обмена эйкозаноидов. Гиперплазия эпителия и мышечного слоя, гиперсекреция муцина и осаждение холестерина еще больше нарушают отток желчи. Данные экспериментов и некоторые клинические наблюдения указывают на возможность трансформации билиарной дисфункции в ЖКБ. Дисфункция сфинктера Одди представляет собой одно из возможных последствий холецистэктомии и, по сути, выступает как вариант «постхолецистэктомического синдрома». Основу лечения билиарных дисфункций представляют спазмолитики разных классов, которые можно комбинировать с урсодезоксихолевой кислотой. Высокую эффективность в купировании билиарной боли показал селективный для желчных путей спазмолитик гимекромон, который также обладает умеренным холеретическим действием и способностью предупреждать кристаллизацию холестерина в желчи и может применяться как при функциональных заболеваниях, так и при ЖКБ.

Заключение. Не вызывает сомнений актуальность дальнейшего изучения закономерностей развития билиарных дисфункций и ЖКБ. Изучение этой проблемы будет способствовать разработке эффективных профилактических подходов, в том числе в области нутрицевтики.

Ключевые слова: функциональные заболевания желчевыводящих путей, литогенная желчь, дисфункция сфинктера Одди, гимекромон.

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М. Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):94-103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103>

Functional Disorders of the Biliary Tract and Cholelithiasis: Analysis of a Possible Relationship

Yulia O. Shulpekova *, Irina R. Popova, Vladimir M. Nechaev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: Diagnostic criteria for functional disorders of the biliary tract are presented in the materials of the Rome IV consensus, as well as expert councils of Russian and foreign specialists. Episodes of functional biliary pain are caused by a violation of bile outflow through the cystic duct and sphincter of Oddi. It has been suggested that there is a "biliary continuum" in which in some patients' biliary dysfunction is transformed into cholelithiasis.

Key points. Lithogenic bile is considered as the pathophysiological basis for the development of biliary dyskinesia and cholelithiasis. Lithogenic bile provokes inflammation of low grades in the mucous membrane of the biliary tract, decreased contractility of the gallbladder and impaired relaxation of the biliary sphincters, impaired physiological response to cholecystokinin. Changes in motility of the biliary tract may be associated with the influence of hydrophobic bile salts and impaired eicosanoid metabolism. Hyperplasia of the epithelium and muscle layer, hypersecretion of mucin and cholesterol precipitation further impair the outflow of bile. Experimental data and some clinical observations indicate the possibility of transformation of biliary dysfunction into cholelithiasis. Dysfunction of the sphincter of Oddi is one of the possible consequences of cholecystectomy and, in fact, acts as a variant of postcholecystectomy syndrome. The basis for the treatment of biliary dysfunctions are antispasmodics of different classes, which can be combined with ursodeoxycholic acid. The biliary tract-selective antispasmodic himecromone has shown high effectiveness in relieving biliary pain, which also has a moderate choleric effect and the ability to prevent the crystallization of cholesterol in bile and can be used both for functional diseases and for cholelithiasis.

Keywords: functional diseases of the biliary tract, lithogenic bile, dysfunction of the sphincter of Oddi, himecromone.

Введение

Дискинезия желчного пузыря (ДЖП) и сфинктера Одди (ДСО) являются функциональными заболеваниями. Их диагностические критерии, представленные в материалах Римского консенсуса IV, а также экспертных советов российских и за рубежных специалистов, основаны на исключении органических поражений (выраженного билиарного сладжа, желчнокаменной болезни, холангита, стенозов и опухолей) и оценке опорожнения желчного пузыря. При дисфункции сфинктера Одди билиарного типа могут определяться ультразвуковые и биохимические маркеры преходящей обструкции желчевыводящих путей, поэтому диагностика этого заболевания требует особенно ответственного подхода, с применением методов визуализации высокой степени разрешения (магниторезонансная холангиопанкреатография и эндоскопическое УЗИ) [1- 3].

Основное клиническое проявление ДЖП и ДСО есть билиарная боль, характеристика которой сформулирована на основании большого объема данных, что в большинстве случаев позволяет легко дифференцировать ее от иных абдоминальных болей. Ключевые признаки билиарной боли: 1) интенсивность, превышающая 5 баллов по визуально-аналоговой шкале; 2) локализация в эпигастральной области и правом подреберье; 3) возникновение независимо от положения тела и дефекации; 4) неэффективность антацидов и антисекреторных препаратов; 5) отсутствие непосредственной связи с приемом пищи; 6) частое возникновение в ночные часы; 7) появление сопутствующих тошноты и рвоты, не облегчающих боль; 8) иррадиация в правое плечо и правую руку. Билиарная боль резко снижает качество жизни пациента, вынуждая его обращаться к врачу. При ДЖП и ДСО не развивается классическая билиарная колика. Патофизиология функциональной билиарной боли изучена недостаточно вследствие невозможности

создания экспериментальных моделей на животных и проведения всего спектра необходимых исследований у человека. Происхождение боли обусловлено нарушением моторики с преходящей билиарной гипертензией на фоне висцеральной гиперчувствительности (нарушение по оси «желудочно-кишечный тракт - головной мозг») [3, 4].

Анализ тканей удаленного желчного пузыря и пузырной желчи у пациентов с функциональной билиарной болью еще в 1990-е годы позволил предположить, что высокая литогенность желчи изначально нарушает моторику желчевыводящих путей и вызывает их субклиническое воспаление по следующему механизму: гиперсекреция муцина + нуклеация холестерина с захватом его кристаллов клетками слизистой оболочки → микротравматизация + воспаление и сужение протоков. В дальнейшем формируются желчные микролиты. Таким образом, выдвинуто предположение о наличии последовательности событий, в которой у части пациентов билиарная дисфункция трансформируется в желчнокаменную болезнь (ЖКБ). Боль может возникать в любой точке этого «континуума» (рис. 1) [5]. Приступы функциональной билиарной боли обусловлены нарушением оттока желчи через сфинктер Люткенса и пузырный проток или же сфинктер Одди, являющиеся наиболее узкими участками желчевыводящей системы со складчатым строением слизистой, предрасполагающим к задержке кристаллов холестерина. Обструкция вызвана недостаточным расслаблением означенных сфинктеров. Однако нельзя исключить и механический компонент (обтурация сгустками муцина и кристаллами холестерина, фиброз протоков) [6- 8].

У больных с сохраненным желчным пузырем функциональная обструкция сопровождается нарушением его опорожнения, «золотым стандартом» оценки которого является билиосцинтиграфия со стимуляцией холецистокинином (ХЦК). В нормальных условиях

спустя 45 минут после введения ХЦК фракция опорожнения должна превышать 35 %. В клинической практике широко применяются билиосцинтиграфия и чрескожная ультразвуковая холецистография со стимуляцией сорбитолом или пищевыми продуктами. Однако результаты двух последних методик не сопоставлялись с «золотым стандартом».

Фракция опорожнения желчного пузыря зависит от двух показателей: величины обструкции протоков и снижения его сократимости. Уменьшение фракции опорожнения без билиарной боли может наблюдаться при функциональной диспепсии, синдроме раздраженной кишки, беременности, целиакии, полном парентеральном питании, приеме пероральных контрацептивов, а также у пациентов с инсулинорезистентностью [9]. С другой стороны, билиарная боль возникает и у части пациентов с сохранной и даже повышенной (> 85 %) фракцией опорожнения. Морфологически при этом, как правило, обнаруживаются признаки холецистита и холестероза [10]. Помимо билиарной боли, при дискинезиях желчных путей и ЖКБ могут наблюдаться симптомы замедленной эвакуации из желудка (диспепсия), гастроэзофагеального рефлюкса (изжога), нарушения кишечной перистальтики (метеоризм, расстройство стула).

Литогенная желчь и ее влияние на развитие билиарной дисфункции

Термин «литогенная желчь» обозначает ее устойчивое перенасыщение холестерином, что является важной предпосылкой для осаждения моногидрата холестерина и образования холестериновых камней. Пониженное содержание фосфолипидов и желчных кислот, нарушенное опорожнение пузыря, гиперсекреция муцина также способствуют нуклеации и кристаллизации холестерина. Ведущий патофизиологический дефект при этом - гиперсекреция холестерина гепатоцитами [11], а промоутерами

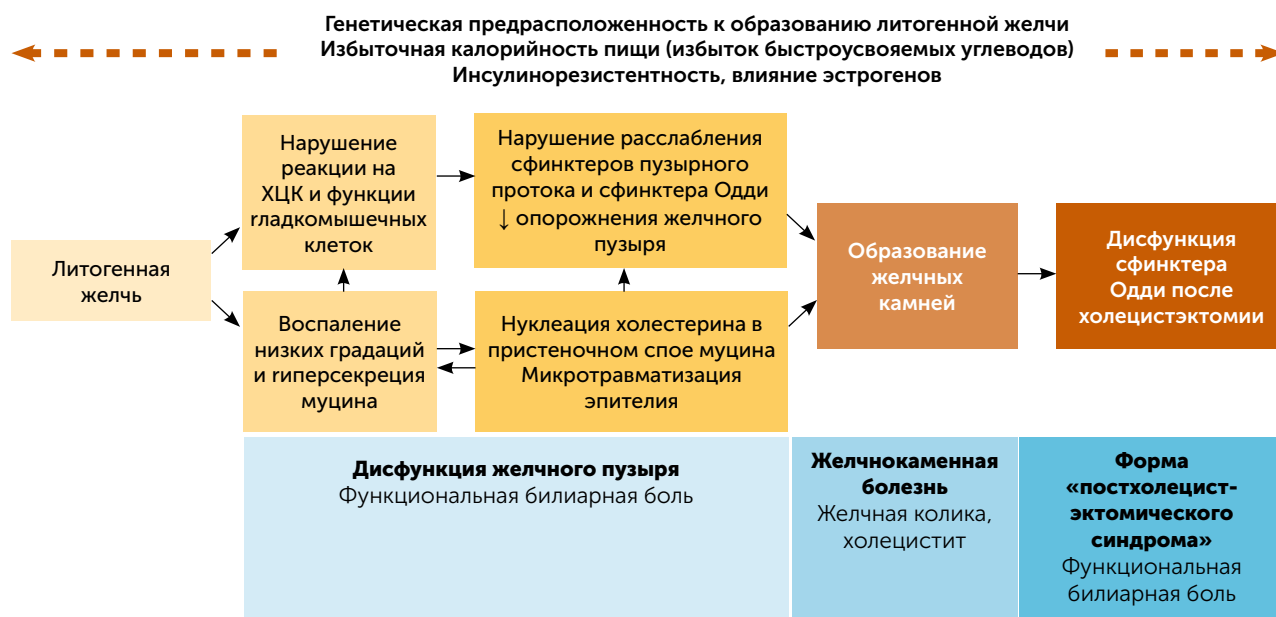


Рисунок 1. Гипотеза «континуума» билиарных расстройств (схема отражает основные этапы патогенеза заболеваний, в основе развития которых лежит высокая литогенность желчи; дискинезия желчного пузыря может прогрессировать до стадии желчнокаменной болезни; после холецистэктомии возникает дискинезия сфинктера Одди, которая может быть еще одной причиной билиарной боли)

служат носительство аномальных генов *Lith*, повышенная абсорбция холестерина в кишечнике вследствие замедленной перистальтики и кишечного дисбиоза, а также «внешние» литогенные факторы: гиперкалорийное питание, избыток легкоусвояемых углеводов в рационе, метаболические расстройства (ожирение и инсулинорезистентность), влияние лекарственных препаратов (в частности, эстрогенов) (рис.2). Важное значение имеет повышение активности белка-2, связывающего стерол-регуляторный элемент (*sterol regulatory element-binding protein 2*, *SREBP-2*) в эндоплазматическом ретикулуме. *SREBP-2* регулирует транскрипцию и активность 3-гидроксисинтеаз - 3-метилглутарил-кофермент А редуктазы – фермента, осуществляющего синтез холестерина. Активность *SREBP-2* и продукция холестерина значительно возрастают под влиянием продуктов инсулин-индуцированных генов (*JNSIGt* и *I N S I G 2*), а также в условиях стресса эндоплазматического ретикулума [12]. У таких больных отмечается дислипидемия IIb и IV типа по Фредериксену (повышенное содержание триглицеридов ± липопротеинов низкой плотности) [13]. При

дефекте генов рецепторов ЛПНП, *APOBt00R* и *APOE4*, наблюдается дислипидемия IIa, IIb и III типов.

Как показывает рисунок 2, секреция холестерина в желчь в физиологических условиях определяется главным образом активностью переносчика апикальной мембраны гепатоцитов *ABCG5 / G8*, скоростью синтеза холестерина (активностью ГМГ – КоА - редуктазы), скоростью синтеза желчных кислот из холестерина и, в меньшей степени, скоростью поступления холестерина в гепатоцит в составе ЛПНП и ЛПВП. Экзогенные метаболические факторы могут способствовать секреции литогенной желчи, повышая накопление в гепатоцитах ацетата, являющегося субстратом, из которого синтезируется холестерин. Эстрогены взаимодействуют с эстрогеновым рецептором - 1 (*ESR1*), что способствует повышению активности *SREBP-2*, ГМГ – КоА - редуктазы, синтеза холестерина и его секреции в желчь, а также переносу холестерина в гепатоцит в составе ЛПНП.

Литогенная желчь сама по себе вызывает воспаление низкой степени. У животных - носителей *Lith*-генов еще до низкой степени стадии камнеобразования развиваются

гранулоцитарная инфильтрация и фиброз в стенке желчного пузыря, уменьшается плотность клеток Кахаля и гладкомышечных клеток со снижением фракции опорожнения. Именно литогенная желчь считается наиважнейшей причиной снижения сократимости желчного пузыря и нарушения расслабления билиарных сфинктеров [14, 15]. Избыточное употребление углеводов и литогенность желчи имеют следствием нарушение спонтанного возбуждения гладких миоцитов, обеспечивающего тонус желчного пузыря в интерпрандиальном периоде, а также спорадических кластерных асинхронных и синхронных сокращений в ответ на стимуляцию ХЦК [16].

Установлено, что литогенная желчь нарушает физиологический ответ на ХЦК. В желчных путях рецепторы к ХЦК расположены на пресинаптических окончаниях мотонейронов блуждающего нерва, а также на поверхности гладкомышечных клеток. Окисленные формы холестерина (оксистеролы), образующиеся спонтанно или же под воздействием микробиоты, встраиваются в клеточную мембрану, где, в отличие от холестерина, приобретают аномальную ориентацию и нарушают чув-

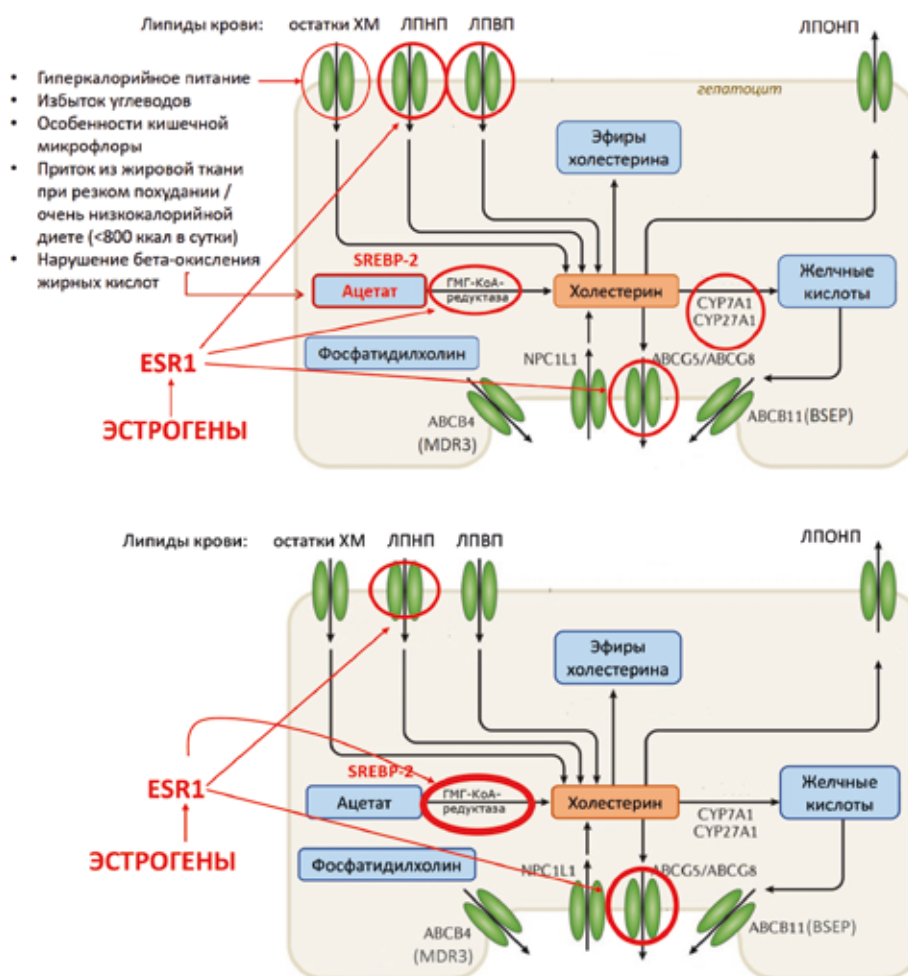


Рисунок 2. Механизм транспорта холестерина гепатоцитами в желчь с указанием факторов, способствующих его гиперсекреции: ХМ – хиломикрон; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; SREBP-2- белок-2, связывающий стерол-регуляторный элемент; ГМГ - КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза

ствительность рецепторов к лигандам [17]. ХЦКрецепторы 1-го типа расположены на участках мембраны, богатых холестерином, так называемых «рафтах». В нормальных условиях взаимодействие ХЦК с таким рецептором при участии белка кавеолина имеет следствием образование кавеол, или же углублений мембраны, с погружением комплекса «ХЦК – рецептор» в цитоплазму. Избыточная концентрация холестерина в мембране нарушает этот процесс: уменьшается количество рецепторов, возвращающихся на поверхность мембраны (снижается «оборот рецептора») [18]. Также нарушается проницаемость кальциевых каналов, расположенных в зоне «рафтов» и опосредующих мышечное сокращение. Следует отметить, что функции NO-рецепторов, локализованных вне «рафтов», и Б-опиоидных рецепторов, связанных с другим кавеолярным белком – клатрином – остаются неизменными.

Нарушение моторики желчного пузыря и билиарных сфинктеров может быть вызвано также гидрофобными желчными кислотами, взаимодействующими со специфическим рецептором, сопряженным с G-белком (G-protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1). Таурохонодзоксисолат и тауролитохолат стимулируют открытие АТФ зависимых калиевых каналов клеточных мембран, вызывая их гиперполяризацию [19]. Причиной повышенного содержания потенциально токсичной литохолевой кислоты в желчи является ее избыточное образование из хенодзоксисолевой кислоты в кишечнике, а также нарушение детоксикации (сульфатирования) в печени. Значение литохолевой кислоты в патогенезе билиарных дискинезий изучено недостаточно [20].

Литогенная желчь способствует накоплению моногидрата холестерина в пристеночном слое слизи,

повреждению эпителия желчевыводящих путей и развитию воспаления низкой степени в lamina propria с участием эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов. Как следствие, гиперплазия эпителия и мышечного слоя еще больше нарушает отток желчи [14, 21]. Избыточное содержание холестерина в клеточной мембране приводит к спонтанной активации фосфолипазы А и изменению баланса эйкозаноидов, что пролонгирует субклиническое воспаление вплоть до развития холецистита. Установлено, что в гладкомышечных клетках желчного пузыря, взятых у пациентов с холестериновым холецистолитиазом, значительно ослабевает антиоксидантное действие простагландина PGE2. После удаления излишков холестерина из плазматических мембран оно восстанавливается [22]. Эйкозаноиды играют важную роль в регуляции сокращений гладкомышечных клеток. PGE2, PGF2a

не только усиливают эффект ХЦК, но и самостоятельно стимулируют сокращение желчного пузыря [14, 23]. У больных с литогенной желчью продукция этих простагландинов снижается, однако возрастает выработка PGI₂, являющегося антагонистом ХЦК. Эстрогены усугубляют дисбаланс эйкозаноидов [22].

Механизмы эволюции билиарной дисфункции в ЖКБ

В материалах Римского консенсуса дискинезия желчного пузыря (ДЖП) представлена как заболевание с благоприятным прогнозом. В то же время высказано предположение, что ДЖП служит фоном для развития ЖКБ [23]. И хотя масштабных исследований по данной проблеме не проводилось, сходство факторов риска, патофизиологических механизмов и симптомов делает такую возможность весьма вероятной. В экспериментах установлено, что образованию холестериновых камней предшествует ДЖП [24]. Билиарная дисфункция, как правило, проявляется в возрасте 10-17 лет у пациентов с избыточной массой тела, чаще у девочек. Образование желчных камней в этой группе наблюдается уже в возрасте 20-30 лет [23, 24].

В патогенезе ЖКБ существенное значение имеет генетическая предрасположенность. Гены, ответственные за формирование холестериновых камней, кодируют структуру переносчиков в желчь холестерина и фосфолипидов (ABCG8, ABCG5, ABCB4, ABCB11), аполипопротеинов ApoB100 и ApoE4, а также муцина. Именно носители аномальных генов в наибольшей степени склонны к образованию литогенной желчи [25]. В публикациях последних лет особое внимание уделяется мутациям гена Lith13, кодирующего строение ХЦК-рецептора 1-го типа. У носителей мутаций этого гена уменьшается фракция опорожнения желчного пузыря, формируются холестериновый сладж и конкременты. Дисфункция ХЦК-рецептора 1-го типа замедляет транзит по тонкой киш-

ке, увеличивая тем самым всасывание холестерина [11]. Связующим патогенетическим звеном между ДЖП и ЖКБ служит и изменение баланса эйкозаноидов. Немаловажную роль играет пищевой стереотип (повышенная калорийность, избыточное употребление легкоусвояемых углеводов) [20].

«Постхолецистэктомический синдром» как звено «континуума» билиарных расстройств

В мире ежегодно проводятся сотни тысяч холецистэктомий. В некоторых странах они выполняются и при ДЖП. В 15-30 % случаев после удаления желчного пузыря имевшаяся ранее симптоматика (боль в животе, диспепсические расстройства) не только сохраняется, но даже усиливается или появляется впервые. С середины прошлого века данная ситуация обозначается термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС). Это собирательное понятие объединяет гетерогенные патологические состояния, а именно: осложнения и дефекты хирургического вмешательства (остаточные камни холедоха, воспаление культи желчного протока, биломы, стриктуры и прочее), нераспознанные заболевания, симптомы которых ошибочно были расценены как проявление ЖКБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, функциональные заболевания желудка и кишечника, дивертикулярная болезнь, хронический панкреатит). Сюда же относятся и расстройства, непосредственно вызванные холецистэктомией:

- 1) утрата резервуара для желчи → нарушение «физиологичности» желчеотделения → ДСО;
- 2) усиление дуоденогастрального рефлюкса → рефлюксная гастропатия, «щелочной» рефлюкс-эзофагит;
- 3) изменение циркуляции желчных кислот → диарея.

Таким образом, ПСЭХ является этапным диагнозом, требующим дальнейшей полноценной конкретизации [1].

Термином «дискинезия сфинктера Одди по билиарному типу»

обозначается неполное раскрытие сфинктера с нарушением желчеотделения, что сопровождается билиарной болью, преходящей гиперферментемией, расширением холедоха. Согласно Милуокской классификации 2012 г., выделяют три типа ДСО. В материалах Римского консенсуса IV (2016 г.) классификация билиарных нарушений пересмотрена (табл.).

Появление или усиление симптоматики ДСО после холецистэктомии обусловлено повышением объемной нагрузки на сфинктер Одди [1].

Современные подходы к профилактике и лечению функциональных билиарных расстройств

Меры профилактики направлены на нормализацию моторики желчевыводящих путей и уменьшение литогенности желчи. Важную роль играет ограничение потребления быстроусвояемых углеводов (глюкоза, фруктоза, сахар). Простые углеводы служат источником выработки холестерина, а также косвенно способствуют развитию избыточного бактериального роста в кишечнике с изменением соотношения первичных и вторичных желчных кислот в желчи. Диеты с высоким содержанием клетчатки и кальция способствуют уменьшению содержания гидрофобных желчных кислот в желчи. Регулярный прием пищи уменьшает застой желчи. Достаточное потребление витамина С необходимо для синтеза желчных кислот из холестерина. Гипергликемия, гиперинсулинемия и стресс (симпатическая стимуляция) способствуют угнетению реактивности гладкомышечных клеток желчных путей. Устранение этих факторов имеет существенное значение. При наличии тревожно-депрессивных состояний показано соответствующее обследование. В периоды обострений целесообразно ограничить употребление животных жиров, жареной пищи, экстрактивных нутриентов, пряностей, приправ и специй, маринадов. В течение 2 часов после еды следует избегать длительных наклонов и горизон-

тального положения тела.

Фармпрепаратами первого ряда у больных с ДЖП и ДСО являются спазмолитики, устраняющие «функциональную билиарную обструкцию».

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) для лечения дисфункций желчных путей, как правило, применяется в комбинации со спазмолитиками при их недостаточной эффективности. УДХК способствует снижению литогенности желчи, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие на эпителий желчных путей. Прокинетики могут применяться для купирования симптомов, обусловленных нарушенной моторикой желудка и начальных отделов тонкой кишки. При четко обоснованном диагнозе и часто рецидивирующей боли, при которой можно предполагать невропатический компонент или связь с центральной сенситизацией, обосновано назначение трициклических антидепрессантов. При обоснованном диагнозе дисфункции сфинктера Одди и отсутствии эффекта консервативной терапии целесообразно рассмотреть вопрос о проведении эндоскопической папиллосфинктеротомии билиарной порции сфинктера Одди [1].

При выборе спазмолитика для лечения заболеваний билиарного тракта следует ориентироваться на механизм действия и точку приложения спазмолитического эффекта, отдавая предпочтение препаратам с селективным действием. Для коррекции ДСО предложены блокатор кальциевых каналов нифедипин и донатор NO нитросорбид сублингвально, однако при их приеме существует риск развития выраженной артериальной гипотонии. Холиноблокатор гиосцина бутилбромид и тримебутин, воздействующий на энкефалиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта, могут применяться как для купирования приступа билиарной боли, так и для курсового лечения. Для лечения ДСО эффективны тримебутин, а также блокатор натриевых каналов гладкомышечных клеток пищеварительного тракта мебеверина

Таблица. Классификация дискинезий сфинктера Одди

Милуокская классификация (Римские критерии 111)	Римские критерии IV
Дисфункция сфинктера Одди I типа (билиарная боль, гиперферментемия, стойкое расширение протоков)	Папиллостеноз (органическое патологическое состояние)
Дисфункция сфинктера Одди II типа (билиарная боль, гиперферментемия, преходящее расширение протоков)	Дисфункция сфинктера Одди по билиарному или панкреатическому типу (гиперчувствительность, спазм или компенсированный стеноз)
Дисфункция сфинктера Одди III типа (билиарная боль)	Функциональная билиарная боль (гиперчувствительность)

гидрохлорид, ингибитор фосфодиэстеразы-4 дротаверина гидрохлорид, блокатор кальциевых каналов пинаверия бромид, экстракт из листьев артишока полевого (препарат противопоказан при ЖКБ из-за стимуляции сократительной активности желчного пузыря) [1].

Одним из наиболее широко применяемых в России и Европе средств для купирования билиарной боли является гимекромон – миотропный спазмолитик с высокой селективностью воздействия на желчные пути. По химической структуре гимекромон представляет собой аналог умбеллиферона – вещества со спазмолитическим действием, который содержится во многих растениях, обладающих благоприятным воздействием на пищеварение (кориандр, анис, ромашка, любисток). В экспериментах установлено, что механизм спазмолитического действия гимекромона объясняется повышением содержания циклических мононуклеотидов и NO в гладких миоцитах, а также блокадой Na^+ каналов. Высокая билиарная селективность гимекромона при пероральном его приеме внутрь объясняется особенностями его фармакокинетики. Всасываясь в тонкой кишке, препарат попадает в портальный кровоток. Далее, аналогично неконъюгированному билирубину, он захватывается гепатоцитами при участии транспортера органических анионов (organic anions transporting pump, OATP) базолатеральной мембраны. В гепатоците происходит конъюгация гиме-

кромона с глюкуроновой кислотой, после чего он выводится с желчью при участии мультиспецифического транспортера органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter 1, cMOAT). Таким образом, гимекромон накапливается и действует преимущественно в желчи. В системный кровоток попадает не более 3 % принятой дозы. Помимо спазмолитического, гимекромон обладает противовоспалительным и холеретическим действием, обусловленным секрецией электролитов без стимуляции синтеза желчных кислот [26, 27]. Гимекромон уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина и тем самым развитие холелитиаза. На фоне терапии гимекроном снижалась активность лейцинаминопептидазы в порциях желчи В и С, а также уменьшалось количество кристаллов холестерина [35].

Гимекромон можно назначать «по требованию» по 200-400 мг внутрь при появлении симптомов, но преимущественно гимекромон назначают в виде курсового лечения по 200 - 400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 2-3 недель, повторными курсами.

Эффективность гимекромона в лечении билиарной боли подтверждена в клинических и экспериментальных исследованиях. У пациентов с дисфункцией сфинктера Одди гимекромон вызывал значительное снижение внутрипротокового давления за счет увеличения времени открытия сфинктера Одди

($p < 0,001$). В клинических исследованиях с манометрией повышение давления в общем желчном протоке при введении морфина удавалось купировать введением гимекромона [28]. В исследовании с участием 123 пациентов с билиарной дисфункцией, желчнокаменной болезнью и диспепсией (средний возраст – $60,3 \pm 14,2$ года) после рандомизации пациенты получали гимекромон 1200 мг в день или плацебо в течение 14 дней. В группе пациентов, получавших гимекромон, достигнуто более выраженное и длительное уменьшение симптомов диспепсии и билиарной боли (уменьшение выраженности на 70,3 и 43,8 % соответственно). Лечение гимекроном хорошо переносилось пациентами и оценено исследователями как эффективное у 88,5 % пациентов [29]. При сравнении эффективности двух разных дозировок гимекромона (600 и 1200 мг в сутки) в лечении пациентов с диагнозом «ПХЭС» после курса терапии гимекрономом в более высокой дозе клинический эффект сохранялся дольше – в течение в среднем 3 месяцев. В этой группе отмечались более выраженное уменьшение боли ($p < 0,01$), нормализация частоты и консистенции стула (x^2 ; $p = 0,015$); достоверное уменьшение диаметра общего желчного протока. В группе применявших гимекромон в дозе 1200 мг в сутки более высокая доля пациентов (81,3 %) была удовлетворена результатами лечения в сравнении с группой, получавшей препарат в дозе 600 мг в сутки (55,5 %). По данным опросника RAPID, у пациентов, получавших 1200 мг гимекромона в сутки, по истечении 3 месяцев после окончания терапии сохранялось статистически достоверное уменьшение влияния боли на повседневную деятельность (x^2 ; $p = 0,014$) [30].

Гимекромон рекомендован в комбинации с УДХК в схемах консервативного литолиза для лечения билиарного сладжа и при ЖКБ. В сравнительном исследовании оценивались клинические преимущества сочетанной терапии УДХК со спазмолитиком при билиарном сладже. Отмечалось более сильное

уменьшение выраженности билиарной диспепсии (боль в правом подреберье, горечь во рту, тошнота) на фоне комбинированной терапии УДХК и гимекрономом по сравнению с монотерапией УДХК. По данным УЗИ в обеих группах установлено уменьшение выраженности сладжа с переходом в стадию взвеси эхо-плотных частиц в 33 % случаев. Среди остальных пациентов отмечено улучшение характеристик содержимого желчного пузыря (уменьшение количества сгустков, взвеси, слоя экзогенной желчи) в 62 % в группе сочетанной терапии и 48 % в группе монотерапии УДХК. На фоне лечения существенных изменений показателей биохимического анализа крови не зарегистрировано, что свидетельствует о безопасности проводимой терапии. Таким образом, добавление гимекромона к терапии УДХК при билиарном сладже 2-й стадии повысило эффективность литолитической терапии на 14 % [31, 32].

Гимекромон не усиливает сократительную функцию желчного пузыря, что делает его безопасным при ЖКБ [27]. У пациентов с ЖКБ и хроническим калькулезным холециститом без «желчных колик», но с болями в эпигастрии и правом подреберье применение гимекромона в дозе 600 мг в сутки способствовало купированию боли у 60 % пациентов к 7-му дню; у 30 % – к 14-му дню, у 10 % боль купировалась после увеличения дозы гимекромона до 1200 мг в сутки [33]. Таким образом, применение гимекромона в дозе 1200 мг в сутки имеет более высокий потенциал в купировании боли не только при ПХЭС, но и при хроническом калькулезном холецистите [30, 33].

Как показали результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в 60 исследовательских центрах в 4 городах Республики Казахстан с участием 877 пациентов, гимекромон демонстрирует достаточно высокую эффективность у пациентов с различными заболеваниями билиарного тракта в условиях повседневной клинической практики. Чаще всего врачи назначали

гимекромон при функциональных расстройствах билиарного тракта (65,3 %), в том числе у пациентов с хроническим бескаменным холециститом с дисфункцией билиарного тракта, реже – пациентам с неосложненной ЖКБ, билиарным сладжем и функциональным расстройством сфинктера Одди после холецистэктомии (как вариант ПХЭС), выбирая дозу 1200 мг в сутки.

Применение гимекромона, обладающего селективным спазмолитическим действием на желчные пути в сочетании с умеренным холеретическим действием, обеспечивает большую удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность. Результаты этого исследования также показали возможность назначения гимекромона повторными курсами и в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой.

Заключение

Учитывая общность патофизиологических механизмов, лежащих в основе билиарных дисфункций и ЖКБ, не вызывает сомнений актуальность дальнейшего изучения закономерностей развития и взаимосвязи этих заболеваний. Изучение этой проблемы будет способствовать разработке эффективных профилактических подходов, в том числе в области нутрицевтики. Понимание механизмов нарушений моторики и развития субклинического воспаления на стадии дисфункции желчного пузыря открывает возможность разработки более оптимальных способов лечения билиарной боли, предотвращения прогрессирования с развитием ЖКБ и, соответственно, снижения частоты проведения холецистэктомии. Гимекромон за счет селективности спазмолитического действия, наличия умеренного холеретического действия и способности предупреждать кристаллизацию холестерина в желчи может быть препаратом выбора для лечения функциональных заболеваний желчевыводящих путей.

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулъпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(3):63-80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(3):63-80. (In Russ.)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
2. Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Васнев О.С., Ташенова Л.К., Сахипов М.М., Берестимов Г.Т. и др. Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома (по материалам экспертного совета, состоявшегося 4 мая 2019 г. в городе Алматы, Казахстан). Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(2):205 – 19. [Nersesov A.V., Kaibu llaeva D.A., Vasnev O.C., Tashenova L.K., Sakliipov M.M., Berestimov G.T., et al. A modern conception of postcholecystectomy syndrome (based on materials from the expert council held on May 4, 2019, in Almaty, Kazakhstan). Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2020;13(2):205-19. (In Russ.)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.036
3. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1420-9.E2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.033
4. Бугверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Седова А.В., Ивашкин В.Т. Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):7-14. [Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Dzhakliaya N.L., Sedova A.V., Ivashkin V.T. Pathogenesis of functional biliary pain and pharmacology of trimebutin. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):7-14. (In Russ.)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14
5. Velanovich V. Biliary dyskinesia and biliary crystals: A prospective study. Am Surg. 1997;63 (1):69 – 74.
6. Yap L., Wycherley A.G., Morphet A.D., Toouli J. Acalculous biliary pain: Cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal al choleoscintigraphy. Gastroenterology. 1991;101(3):786-93. DOI:10.1016/0016-5085(91)90540-2
7. Dave R. V., Pathak S., Cockbain A.J., Lodge J.P., Smith A.M., Chowdhury F.U., et al. Management of gallbladder dyskinesia: Patient outcomes following positive 99mTc - labelled hepatic iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy with cholecystectomy (CCK) provocation and laparoscopic cholecystectomy. Clin Radiol. 2015;70(4):400-7. DOI:10.1016/j.crad.2014.12.006
8. Reshetnyak V.I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. World J Hepatol. 2012;4(2):18-34. DOI:10.4254/wjhl.12.4.18
9. Sviridov D., Mukhamedova N., Miller Y.I. Lipidrafts as a therapeutic target. J Lipid Res. 2020;61(5):687-95. DOI:10.1194/jlr.TR120000658
10. Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q. An update on the lithogenic mechanisms of cholecystokinin a receptor (CCKAR), an important gallstone gene for Lith13. Genes (Basel). 2020;11(12):1438. DOI:10.3390/genes11121438
11. Portincasa P., DiCicilia A., Bonfrate L., Stella A., Garruti G., Lamont J.T. Metabolic dysfunction associated gallstone disease: Expecting more from critical care manifestations. Intern Emerg Med. 2023;18(7):1897-918. DOI:10.1007/s11739-023-03355-z
12. Li N., Li X., Ding Y., Liu X., Diggle K., Kisseleva T., et al. SREBP regulation of lipid metabolism in liver disease, and therapeutic strategies. Biomedicine. 2023; 11(12):3280. DOI:10.3390/biomed11123280
13. Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. Российский кардиологический журнал. 2019;5:74-81. [Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemias: Etiology and pathogenesis. Russian Journal of Cardiology. 2019;5:74-81. (In Russ.)].
14. van Erpecum K.J., Wang D.Q., Moschetta A., Ferri D., Svelto M., Portincasa P., et al. Gallbladder histopathology during murine gallstone formation: relation to motility and concentrating function. J Lipid Res. 2006;47(1):32-41. DOI:10.1194/jlr.M500180-JLR200
15. Zhu G.Y., Jia D.D., Yang Y., Miao Y., Wang C., Wang C.M. The effect of Shaoyao Gancao decoction on sphincter of Oddi dysfunction in hypercholesterolemic rabbits via protecting the enteric nervous system – interstitial cells of Cajal – smooth muscle cells network. Inflamm Res. 2021;14:4615-28. DOI:10.2147/JIR.S326416
16. Lavoie B., Nausch B., Zane E.A., Leonard M.R., Balemba O.B., Bartoo A.C., et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. Neurogastroenterol Motil. 2012;24(7):e313-24. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01935.x
17. Dias I.H., Borah K., Amin B., Griffiths H.R., Sassi K., Lizard G., et al. Localisation of oxysterols at the sub-cellular level and in biological fluids. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019;193:105426. DOI:10.1016/j.jsbmb.2019.105426
18. Cong P., Pricolo V., Biancani P., Behar J. Effects of cholesterol on CCK-1 receptors and caveolin-3 proteins recycling in human gallbladder muscle. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;299(3):G742-50. DOI:10.1152/ajpgi.00064.2010
19. Lavoie B., Balemba O.B., Godfrey C., Watson C.A., Vassileva G., Corvera C.U., et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPCR1 receptors and activation of KATP channels. J Physiol. 2010;588 (Pt 17):3295-305. DOI:10.1113/jphysiol.2010.192146
20. Sheng W., Ji G., Zhang L. The effect of lithocholic acid on the gut-liver axis. Front Pharmacol. 2022;13:910493. DOI:10.3389/fphar.2022.910493
21. Ding F., Hu Q., Wang Y., Jiang M., Cui Z., Guo R., et al. Smooth muscle cells, interstitial cells and neurons in the gallbladder (GB): Functional syncytium of electrical rhythmicity and GB motility (Review). Int J Mol Med. 2023;51(4):33. DOI:10.3892/ijmm.2023.5236
22. Xiao Z.L., Amaral J., Biancani P., Behar J. Impaired cytoprotective function of muscle in human gallbladders with cholesterol stones. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;288(3):G525-32. DOI:10.1152/ajpgi.00261.2004
23. Simon D.A., Friesen C.A., Schurman J.V., Colombo J.M. Biliary dyskinesia in children and adolescents: A mini review. Front Pediatr. 2020;8:122. DOI:10.3389/fped.2020.00122
24. Di Paola F.W., Heubi J.E., Bezerra J.A., Mack C.L., Shneider B.L. Diseases of the gallbladder in infancy, childhood, and adolescence. In: Suchy F.J., Sokol R.J., Balistreri W.F. (eds.) Liver disease in children. Cambridge University Press; 2021:255-72.

ОДЕСТОН

И ЖЕЛЧЬ НЕ СТОИТ
НА МЕСТЕ



1 УВЕЛИЧИВАЕТ
ВЫДЕЛЕНИЕ
ЖЕЛЧИ,

ускоряет
ее выведение по
желчным
протокам

2 СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ

на гладкую
мускулатуру
желчных протоков
и сфинктера Одди

3 УМЕНЬШАЕТ
ЗАСТОЙ
ЖЕЛЧИ,

препятствует образованию
отложений и камней
в желчном пузыре.



Отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА



Курс лечения
2 НЕДЕЛИ



Принимать
ЗА 30 МИНУТ
ДО ЕДЫ



1-2
ТАБЛЕТКИ



1-3 раза
В ДЕНЬ



Взрослым
и ДЕТЯМ
с 7 ЛЕТ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ - ОДЕСТОН®

Международное непатентованное название — Гимекромон

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В составе комплексной терапии при:

- вспомогательное средство в симптоматическом лечении спазмов желчевыводящих путей, дискинезий, диспепсических расстройств,
- функциональные нарушения желчевыводящих путей у пациентов с неосложненной желчнокаменной болезнью,
- остостояния после операций на желчном пузыре и желчных путях, а также при анорексии, тошноте и запорах, связанных со снижением секреции желчи.

1

**ПОМОГАЕТ
СНЯТЬ СПАЗМ**

2

**УСКОРЯЕТ
ВЫВЕДЕНИЕ ЖЕЛЧИ**

3

**ПРЕПЯТСТВУЕТ
ОБРАЗОВАНИЮ
ОТЛОЖЕНИЙ И КАМНЕЙ**

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Для приема внутрь. Таблетки принимают внутрь, их следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Препарат принимать 2 недели.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослые: 200 - 400 мг (1-2 таблетки) за полчаса до еды, три раза в день. Суточная доза 1200 мг.

Детям с 7 лет по 200 мг (1 таблетка) 1-3 раза в сутки. Суточная доза 600 мг (для детей и подростков).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к гимекромону или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1,
- обструкция желчевыводящих путей
- печеночная и / или почечная недостаточность тяжелой степени,
- пациенты с язвенным колитом и болезнью Крона,
- гемофилия
- детский возраст до 7 лет

Нет данных о безопасности применения препарата в период беременности и кормления грудью. Не рекомендуется назначение препарата беременным и кормящим матерям грудью.

Фертильность

В доклинических исследованиях не наблюдалось влияния на фертильность.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Не влияет.

ВОЗМОЖНЫ СЛЕДУЮЩИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нарушения со стороны желудка и кишечника

Редко: диарея, чувство распирания или давления в животе

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Редко: сыпь или другие кожные аллергические реакции.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта

Представительство АО «Адамед Фарма» в РК, 050000,
г. Алматы, улица Богенбай батыра, дом 150, бизнес-центр «Кодам Инвест», 9 этаж, тел.: +7(727) 2676054,
e-mail: info@adamed.com

ЛП-№007521-РГ-KZ

Дата первой регистрации: 18.11.2024 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):
26.10.2018 г. Дата истечения: бессрочная

Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.



25. Costa C.J., Nguyen M.T.T., Vaziri H., Wu G.Y. Genetics of gallstone disease and their clinical significance: A narrative review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(3):316-26. DOI:10.14218/JCTH.2023.00563
26. Takeda S., Aburada M. The choleretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodyn.* 1980;4(9):724-34. DOI:10.1248/бпЫ978.4.724
27. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. Bile acid - independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med*
- Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2024;34(4) / *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2024; 34(4) *Wochenschr.* 2005;130(34-35):1938-43. (In German). DOI:10.1055/s-2005-872606
28. Draese K., Hirche H. Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts. *Fortschr Med.* 1980;98(39):1529-33. (In German)
29. Abate A.L., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: A multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res.* 2001;27(5-6):223-31.
30. Бардин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я., Куколева Е.О., Лашко М.Л., Чеботарева М.В. и др. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(39):34-8. [Bordin D.S., Dubtsova E.A., Selezneva E.Ya., Kukoleva E.O., Lasliko M.L., Cliebotareva M. V., et al. Efficacy and safety of hymecromone various doses in patients who have undergone cholecystectomy. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(39):34-8. (In Russ.)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38
31. Селезнева Э.Я., Мечетина Т.А., Орлова Ю.Н., Коричева Е.С., Войнован И.Н., Безаева И.В. и др. Сравнительное исследование эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекромонам у больных с билиарным сладжем 2 стадии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;10(13 4):94-8. [Selezneva E.Ya., Mechetina T.A., Orlova Yu.N., Koricheva E.S., Voinovan I.N., Bezaeva I.V., et al. A comparative study of the effectiveness of UDCA monotherapy and the combination of UDCA with hymecromone in patients with stage 2 biliary sludge. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;10(134):94-8. (In Russ.)].
32. Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т. Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):37-44. [Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.T. Efficacy of hymecromone in post-cholecystectomy patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;3 1(4):37-44. (In Russ.)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44
33. Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013(1):11-4. [Minuslikin O.N. Biliary dysfunction, choice of antispasmodic. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2013(1):11-4. (In Russ.)].
34. Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалиева А.К., Аюпова В.С. и др. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):34-50. [Nersesov A.V., Kaybullaeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., et al. Hymecromone administration in real clinical practice: Results of the prospective multicentre observational study in the Republic of Kazakhstan. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):34-50. (In Russ.)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50
35. Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. Вопросы детской диетологии. 2020;18(5):66-74. [Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K. Hymecromone in the treatment of biliary diseases: Options and prospects. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(5):66-74. (In Russ.)]. DOI:10.20953/1727-5784-2020-5-66-74

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Попова Ирина Романовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Се-

ченова», Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: popova_i_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9984-0477>

Нечаев Владимир Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0881-9064>

Альгинаты: естественное и эффективное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни



Профессор доктор Серхат Бор. Эгейский Университет, медицинский факультет, отделение гастроэнтерологии, Измир, Турция

Альгинаты: от океана – к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) традиционно основано на применении ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако альгинаты представляют собой альтернативный терапевтический подход, используемый как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ИПП, играя важную роль в комплексной терапии.

В данной статье рассматриваются следующие аспекты, связанные с применением альгинатов:

1. Определение и эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).
2. Производство и механизм действия альгинатов.
3. Эффективность альгинатов в качестве монотерапии при легких формах ГЭРБ.
4. Роль альгинатов в сочетании с ИПП у пациентов с тяжелым течением ГЭРБ или при отсутствии эффекта от ИПП.
5. Эффективность альгинатов при ГЭРБ с преобладанием регургитации.
6. Применение альгинатов при атипичных (внепищеводных) симптомах ГЭРБ.
7. Длительное и/или применение по требованию.
8. Роль альгинатов в снижении дозы или отмене ИПП.
9. Использование альгинатов в терапии ГЭРБ у детей.
10. Применение альгинатов при беременности и в период лактации.
11. Профиль безопасности.

Определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) определяется как «состояние, возникающее при обратном забросе желудочного содержимого, вызывающее выраженные симптомы или приводящее к осложнениям» [1].

В то же время не существует универсального, общепринятого определения симптомов и осложнений ГЭРБ. Кроме того, восприятие и понимание симптомов может значительно различаться между этническими и расовыми группами. Например, в голландском, малайском, китайском и корейском языках отсутствует термин «изжога». В междисциплинарном исследовании Спеклера и соавт. [2] большинство участников (65,9%) не понимали значение этого термина, тогда как 22,8% пациентов, отрицавших наличие изжоги, фактически испытывали симптомы, которые врачи квалифицировали бы как изжогу.

Недавно международная группа экспертов предложила уточненное определение патологической формы ГЭРБ: наличие хотя бы одного из следующих критериев – эзофагит степени C или D по данным эзофагогастродуоденоскопии, пептическая стриктура пищевода, слизистая Барретта длиной более 1 см, либо показатель кислотной экспозиции пищевода более 6% за 24 часа по результатам импеданс-рН-метрии [3]. Согласно этому определению, значительное число пациентов остается в так называемой «серой зоне», т. е. не подпадает под четкие диагностические критерии, несмотря на наличие клинической симптоматики.

Эпидемиология ГЭРБ и ее осложнения

ГЭРБ оказывает глобальное воздействие на здоровье и ухудшает качество жизни значительной части населения земного шара, связанное со здоровьем. Недавний мета-анализ показал, что за последние 20 лет во всем мире произошло статистически значимое увеличение распространенности ГЭРБ [4]. Общая распространенность симптомов ГЭРБ, о которых хотя бы в слабой степени сообщалось в популяционных исследованиях по всему миру, составляет приблизительно 13%, но существуют значительные географические различия. Из-за неоднородности результатов исследования трудно точно оценить распространенность ГЭРБ. Однако большинство исследований показали, что распространенность ГЭРБ, по-видимому, самая высокая в Южной Азии и Юго-Восточной Европе (> 25%) и самая низкая в Юго-Восточной Азии, Канаде и Франции (<10%) [5] (рис. 1).

Эрозивный эзофагит (ЭЭ) является одним из наиболее распространенных осложнений ГЭРБ. Разница в распространенности ЭЭ у пациентов с симптомами ГЭРБ в западных странах больше, чем в странах Востока. В трех популяционных исследованиях распространенность ЭЭ при симптоматической ГЭРБ колебалась в пределах 6,4-15,5%, в то время как распространенность ЭЭ у бессимптомных пациентов колебалась в пределах 6,1-9,5% [13-15]. Хотя ЭЭ чаще встречается в западных странах, распределение тяжести ЭЭ в обоих географических регионах, по-видимому, сходно [14, 16]. Лишь у небольшой части пациентов

с ЭЭ при эндоскопии выявляется тяжелый эзофагит (13-16). В настоящее время распространенность ЭЭ у пациентов с симптомами ГЭРБ, по-видимому, аналогична той, которая наблюдается в западных странах. Кроме того, распределение тяжести ЭЭ не отличается от такового в остальном мире [17].

Как видно из данных по ГЭРБ, распространенность пищевода Барретта (БЭ) выше в западных странах [18], чем в Восточных. Герсон и соавт. обнаружили, что у 17% бессимптомных пациентов, прошедших колоноскопический скрининг, был обнаружен короткий сегмент БЭ с гистологически подтвержденной кишечной метаплазией. В другом исследовании распространенность БЭ составила 65 из 961 (6,8%) пациента, в том числе 12 (1,2%) пациентов с длинносегментным БЭ [19, 20]. В отличие от вышеупомянутых данных, результаты недавнего метаанализа показали, что общая распространенность гистологических заболеваний в азиатских странах была аналогична таковой в западных странах (1,3% против 1,6%). Кроме того, распространенность дисплазии низкой степени, дисплазии высокой степени и аденокарциномы пищевода (АКП) в гистологических исследованиях в восточных странах была аналогична таковой в западных странах [21]. Распространенность гистопатологически подтвержденного БЭ в турецких когортах (0,6%) была значительно ниже, чем в восточных и западных когортах [9, 17, 22, 23]. В исследовании, в котором сравнивались иммигранты и жители Нидерландов, рефлюксная болезнь была менее распространена среди иммигрантов, которые в основном были турецкого происхождения, чем среди коренных голландцев. Кроме того, среди турецких иммигрантов не было пациентов с БЭ [24]. Распространенность АКП варьируется в географическом отношении, и отдельные исследования показали, что за последние 20 лет заболеваемость АКП имела тенденцию к росту в Северной и Западной Европе, Северной Америке и Океании. Самая высокая заболеваемость АКП наблюдалась

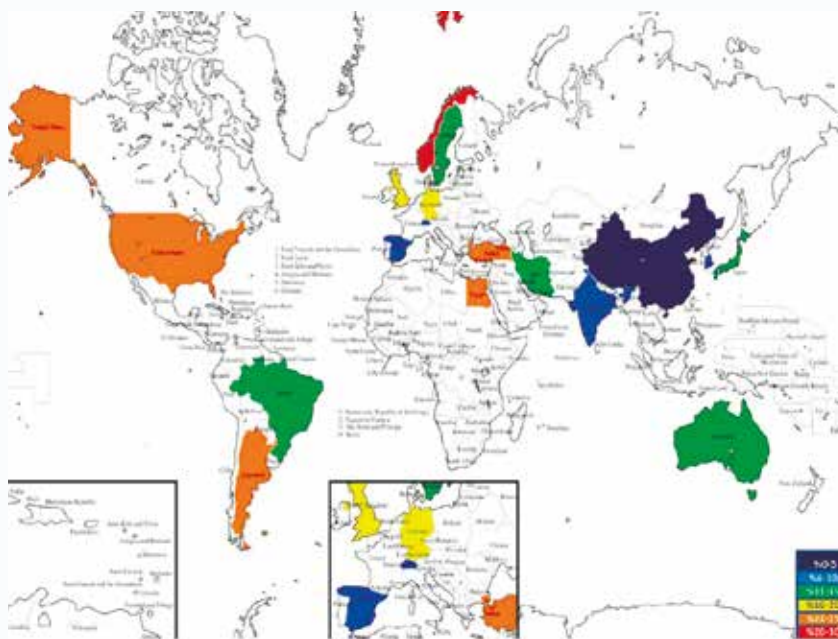


Рисунок 1. Мировая эпидемиология (ГЭРБ) [12]

в Соединенном Королевстве (7,2 на 100 000 человеко-лет у мужчин и 2,5 на 100 000 человеко-лет у женщин), Нидерландах, Ирландии и Соединенных Штатах, в таком порядке. Самые низкие показатели заболеваемости наблюдались в странах Африки к югу от Сахары [25]. ГЭРБ является распространенным заболеванием, но существуют некоторые различия в зависимости от географических регионов. Эти различия могут повлиять на выбор лекарственных препаратов, аналогично заболеваниям, при которых доминирует регургитация.

Производство и механизм действия альгинатов

Фармацевтические препараты на основе альгината успешно используются для лечения симптомов ГЭРБ в течение длительного времени и обеспечивают быстрое облегчение симптомов. За последние двадцать лет знания и осведомленность о ГЭРБ выросли от классических рефлюксных симптомов изжоги и регургитации до симптомов внепищеводного рефлюкса (ВПР), также известного как рефлюкс дыхательных путей, молчаливого рефлюкса и ларингофарингеальной рефлюксной болезни (ЛФР). Данное повышение осведомленности привело к гораздо большему пониманию того,

что желудочное содержимое попадает в дыхательные пути, легкие и уши, что приводит к множеству дополнительных ушных, горловых и респираторных симптомов, которые, как мы теперь знаем, могут быть показаниями к применению альгинатов. Исследования и клинические исследования показали, что от 40% до 60% населения Запада могут получить пользу от альгинатов, и эта польза быстро растет в других регионах мира, где рефлюксная болезнь в настоящее время признана реальной и растущей проблемой. Альгинаты в природе встречаются в виде структурных полисахаридов в бурых водорослях (морских водорослях). Природа альгинатов, а также их производство и способ действия кратко изложены ниже.

1. Получение альгинатов

Существует множество различных альгинатов с разной химической структурой и свойствами, и функция альгината определяет применение и конечный продукт, для которого он используется. Сегодня производство альгината в основном основано на сборе *Macrocystis pyrifera* в США, *Durvillea* spp. и *Lessonia* spp. в Чили и небольшое количество видов *Ecklonia*, *Eisenia* spp. и *Laminaria japonica* на Дальнем Востоке. Наиболее важной морской водорослью с точки зрения фармацевтической

продукции является *Laminaria Hyperborea*. Механизация сбора именно этого вида водорослей началась в 1964 году, а способ сбора получил развитие вдоль западного побережья Норвегии, на участке от юга до Лофотенских островов на севере страны (рис. 2, 3).

2. Химический состав и физические свойства альгината

Химический состав альгинатов в определенной степени варьируется. Состав варьируется в зависимости от вида морских водорослей и даже в пределах различных частей одного и того же растения. На состав также влияют сезонные изменения и волнение моря. Альгинат содержится как в бурых водорослях, так и в некоторых бактериях и может рассматриваться как фикоколлоид и микробный полисахарид. Альгинаты относятся к семейству линейных сополимеров, содержащих 1,4-связанную β -D-маннуриновую кислоту (М) и 5-эпимерную α -L-гулуриновую кислоту (G).

Распределение М и G в альгинатных цепочках приводит к образованию трех различных типов блоков, а именно блоков поли-М, блоков поли-G и чередующихся блоков М-G-M-G, т. е. блоков MG. Альгинаты, выделенные из различных водорослей, могут различаться как по составу мономера, так и по расположению блоков, и эти различия также отражаются на свойствах альгината.

Альгинат образует прочные гели с двухвалентными катионами, такими как Ca^{2+} , придавая водорослевой ткани прочность и эластичность. В то время как вязкость зависит главным образом от размера молекулы, сродство к катионам и гелеобразующие свойства альгината в основном связаны с содержанием гулуринового мономера. Когда два остатка мономера гулуриновой кислоты находятся рядом в полимере, они образуют участок связывания для поливалентных катионов. Таким образом, содержание G-блоков является основной структурной особенностью, обеспечивающей прочность и стабильность геля, что делает стебель ламинарии гипербореи идеальным



Рисунок 2. Мировое распределение различных морских водорослей, которые были коммерциализированы



Рисунок 3. Механизация сбора урожая *Laminaria Hyperborea*

для использования в качестве средства, формирующего плот, для подавления желудочного рефлюкса.

Дополнительную информацию о подробном химическом составе альгинатов можно получить с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР). С помощью ЯМР с высоким разрешением можно определить полный М-G профиль альгината, включая информацию о трех соседних блоках и средней длине блоков. В таблице 1 приведены типичные профили М и G для альгинатов из различных морских водорослей, что ясно указывает на то, что характеристики альгинатов различаются у разных видов морских водорослей.

3. Альгинаты бывают разные

Альгинаты, полученные из разных морских водорослей, имеют разный химический состав и физические свойства. Только определенные альгинаты обладают подходящими характеристиками для использования в производстве эффективных препаратов для подавления рефлюкса. Механизм действия этих препаратов больше физический, чем фармакологический. Тремя активными ингредиентами наиболее эффективных являются альгинат натрия (Na) (стебель ламинарии гипербореи), бикарбонат натрия ($NaHCO_3$) и углерод кальция (Ca) ($CaCO_3$). При попадании в кислую среду желудка эти вещества взаимодействуют, об-

Таблица 1. Характеристики состава альгинатов из различных видов морских водорослей (М и G блоки)

Raw material	Доля _G	Доля _M	Доля _{GG}	Доля _{MG+GG}	Доля _{MM}	Доля _{GGG}	Доля _{MGM}	Доля _{GGM}	К-во G>1	Сила геля
Laminaria hyperborea (стебель)	0,70	0,30	0,57	0,26	0,17	0,52	0,04	0,04	17	Высокая
Laminaria hyperborea (лист)	0,55	0,45	0,26	0,38	0,36	0,29	0,12	0,05	9	Средняя
Macrocystis pyrifeira	0,39	0,61	0,16	0,46	0,38	0,12	0,20	0,03	6	Средне-низкая
Ascophyllum nodosum	0,36	0,64	0,16	0,40	0,44	0,12	0,15	0,15	4	Средне-низкая
Lessonia nigrescens	0,40	0,60	0,22	0,38	0,40	0,20	0,14	0,04	7	Средне-низкая
Lessonia trabeculata	0,67	0,33	0,55	0,23	0,22	0,50	0,07	0,05	12	Высоко-средняя
Laminaria japonica	0,34	0,66	0,16	0,36	0,48	0,13	0,15	0,03	6	Средне-низкая
Laminaria digitata	0,41	0,59	0,25	0,32	0,43	0,20	0,11	0,05	6	Средне-низкая
Durvillea antarctica	0,31	0,69	0,18	0,27	0,56	0,14	0,09	0,04	6	Низкая

Таблица 2. Эффективность образования плотов продуктами, приготовленными с использованием Na-альгинатов, полученных из различных видов морских водорослей

Источник альгината (вид водорослей)	Описание плота	Объем плота	Плаваемость плота	Прочность плота	Усадка плота
Ascophyllum nodosum	Плот не образовался	-	-	-	-
Durvillea antarctica 80% + Lessonia nigrescens 20%	Слабый, неравномерный	38 мл	Плот тонет под поверхностью жидкости	4 г	Высокая
Lessonia nigrescens	Слабый, однородный	55 мл	Плот тонет под поверхностью жидкости	7 г	Средняя
Laminaria hyperborea (стебель)	Сильный, однородный, устойчивый	60 мл	Плот тонет под поверхностью жидкости	12 г	Минимальная

разуя прочную, связную, объемную, эластичную альгинатную оболочку. Альгинатная оболочка отвечает за подавление рефлюкса и облегчение симптомов изжоги и ГЭРБ.

Опыт производства альгинатов показал, что тип используемого альгината очень важен для формирования плавучих, объемных, прочных и сцепленных плотов. Только альгинаты с очень низкой молекулярной массой и высокой прочностью геля подходят для производства эффективных средств для подавления рефлюкса. Альгинаты из различных видов морских водорослей и различных частей одной же водоросли, например, листья, имеют разный молекулярный состав, и эти различия в составе могут определять, образует

ли цельный, плавучий материал или образует ли плот вообще.

Таблица 2 демонстрирует показатели плотообразования продуктов, приготовленных с использованием низкомолекулярных натриевых альгинатов (Na-альгинатов), соответствующих монографии Европейской Фармакопеи и полученных из различных видов морских водорослей.

Плот формировался путем добавления дозы продукта объемом 20 мл к 150 мл 0,1 М HCl с последующей инкубацией смеси при 37 °C в течение 30 минут.

Как показано в таблице 2, только продукт, изготовленный с использованием Na-альгината, взятый из стеблей Laminaria hyperborea, смог образовать прочные, однородные,

объемные и высокоплавучие плоты. Этот продукт также обладал большей толщиной плота и высокой кислотонейтрализующей способностью [26].

Продукты, приготовленные с использованием альгината, экстрагированного из других источников, указанных в таблице, образовывали более слабые и неоднородные плоты с меньшими объемами и низкой плавучестью либо не образовывали плоты вовсе.

Таблица 2. Эффективность образования плотов продуктами, приготовленными с использованием Na-альгинатов, полученных из различных видов морских водорослей

Существуют различные виды альгинатов, получаемых из бурых

водорослей, таких как *Ascophyllum nodosum*, *Macrocystis pyrifera*, *Lessonia nigrescens*, *Laminaria japonica* и др. Химический состав и физико-химические свойства альгинатов (включая способность образовывать гели) зависят от вида водорослей, используемой части растения (листья или стебель), а также среды обитания. Среди всех изученных источников, наибольшей гелеобразующей способностью обладает альгинат, полученный из стебля *Laminaria hyperborea*. Благодаря высокому содержанию гулуриновых блоков (G-блоков), он обеспечивает прочную и стабильную гелеобразующую структуру, что делает его наилучшим выбором для применения в препаратах, подавляющих гастроэзофагеальный рефлюкс.

Механизм действия

Альгинаты обладают **уникальным, не системным, а физическим** механизмом действия. Правильный выбор альгината имеет важное значение для эффективности в нескольких ключевых областях, перечисленных ниже.

1. Профилактика желудочного рефлюкса

А) Профилактика гастроэзофагеального рефлюкса. G-блоки в структуре альгината способствуют высокой прочности геля, который образуется в результате реакции альгината натрия с желудочной кислотой. В результате формируется вязкий гель с низкой плотностью, плавающий на поверхности желудочного содержимого. Он образует **физический барьер**, защищающий нежную слизистую пищевода и дыхательные пути от агрессивного рефлюксата [26, 27].

В) Профилактика постпрандиального рефлюкса. Физический барьер, образованный альгинатом, также очень важен для устранения или вытеснения кислотного очага, который был выявлен у пациентов с ГЭРБ. Кислотный карман образуется в желудочно-пищеводном тракте после приема пищи и состоит из небуферизованного высококислого желудочного сока и имеет патофизиологическое значение при ГЭРБ.

Прочный альгинатный слой может перекрыть кислотный карман и уменьшить или даже предотвратить постпрандиальный кислотный рефлюкс [28, 29].

2. Инактивация пепсина и желчных кислот. Альгинат способен связывать пепсин и желчные кислоты в составе желудочного рефлюксата, ограничивая их диффузию и снижая энзиматическую активность пепсина [30].

3. Местная защита. Альгинаты играют важную роль в местной защите уязвимой и чувствительной слизистой оболочки пищевода, снижая риск воспалительных реакций, обусловленных воздействием компонентов желудочного рефлюксата, таких как соляная кислота, пепсин и желчные кислоты. Применение суспензий соответствующего натрия альгината способствует формированию вязких, плотно прилегающих слоев на поверхности слизистой, демонстрирующих выраженные биоадгезивные свойства в области, наиболее подверженной повреждению.

В недавнем исследовании Woodland и соавт. была использована 3D-культура клеток для анализа защитного действия альгинатного раствора при местном применении. Апикальная поверхность клеток покрывалась раствором альгината или контрольным раствором. Аналогичным образом биоптаты пищевода человека помещали в камеры Ussing, после чего наносили раствор желчных кислот с pH 3, и проводилось

измерение трансэпителиального сопротивления (TER) в обеих моделях. Во всех образцах люминальная поверхность была покрыта адгезивным слоем альгината. Уменьшение TER в образцах, обработанных альгинатом, было статистически значимо меньшим по сравнению с контролем, что указывает на повышение барьерной устойчивости тканей *in vitro* вследствие применения альгината (рис. 4).

Эффективность монотерапии альгинатом в лечении легких форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

Изжога и регургитация являются типичными проявлениями ГЭРБ и существенно снижают качество жизни миллионов людей. Около 50–80% пациентов страдают симптоматической (эндоскопически-негативной или неэрозивной) либо слабо выраженной эрозивной формой заболевания (стадия I по Савари–Миллеру или классы А, В по Лос-Анджелесской классификации) [12, 33]. Основным методом лечения ГЭРБ является подавление кислотопродукции, и ингибиторы протонной помпы (ИПП) считаются наиболее мощными препаратами в этой группе. Однако у части пациентов, особенно с неэрозивной формой заболевания (НЭРБ), кислотосупрессивная терапия с применением ИПП оказывается недостаточно эффективной.

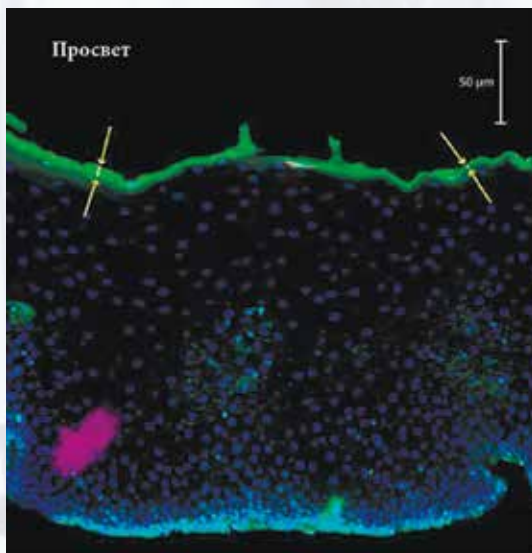


Рисунок 3. 20-кратное увеличение при помощи эпифлуоресцентного микроскопа демонстрирует флуоресцеин-меченый альгинат на поверхности слизистой оболочки биопсии просвета через 1 час промывания в нейтральном растворе

Таблица 3. Сравнение монотерапии альгинатом с другими методами лечения ГЭРБ

Авторы исследования	Сравниваемое лечение	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (CI)
Beeley и соавт., 1972	Плацебо	4,89	1,83-13,07
Chevrel и соавт., 1980	Антацид	17,97	6,15-52,51
Lai и соавт., 2006	Антацид	3,86	1,81-8,22
Goves, 1998	ИПП	0,24	0,15-0,37
Pouchain и соавт., 2012	ИПП	0,68	0,41-1,03
Chui и соавт., 2013	ИПП	1,11	0,62-1,99

Альгинаты – это препараты с альтернативным механизмом действия. Они вытесняют постпрандиальный кислотный карман желудка – зону небуферизированного высококислотного желудочного сока, образующуюся сразу под эзофагогастральным соединением после приема пищи. Такие факторы, как транзитное расслабление нижнего пищеводного сфинктера (TLESR) и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, могут усиливать выраженность ГЭРБ. В присутствии желудочной кислоты альгинат образует пенистый гель, напоминающий «плот», который плавает на поверхности желудочного содержимого. Этот барьероподобный гель предотвращает рефлюкс кислоты в пищевод.

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что терапевтический эффект альгинатов развивается быстро – уже в течение первого часа после приема, что быстрее по сравнению с ИПП или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (H₂RA) [35]. В сравнении с антацидами, альгинат-содержащие препараты демонстрируют большую эффективность в снижении кислотного воздействия на пищевод после приема пищи, а также в купировании симптомов рефлюкса, таких как изжога, регургитация, рвота и отрыжка, обеспечивая при этом более продолжительное действие [36–38].

Препараты на основе альгината не уступают омепразолу по способности обеспечивать длительные периоды без изжоги у пациентов с умеренными эпизодами изжоги [39]. Кроме того, согласно консенсусному заключению Турецкой группы по рефлюксу, монотерапия альгинатом рекомендуется в качестве началь-

ного метода лечения легких форм ГЭРБ [40]. Ряд клинических исследований показал, что монотерапия альгинатом превосходит плацебо и антациды в снижении симптомов ГЭРБ у пациентов с НЭРБ [41, 42]. В недавнем метаанализе [33] было показано, что в одном исследовании альгинат оказался эффективнее плацебо, а в двух других – антацидов. Кроме того, в трех исследованиях эффективность альгината была сопоставима с омепразолом [39, 43, 44] (табл. 3).

В исследовании Giannini и соавт. [45] разрешение симптомов и скорость наступления клинического эффекта были выше в группе альгината по сравнению с антацидной группой. В другом, более позднем исследовании, уровень полного купирования симптомов оказался сопоставимым у пациентов, получавших омепразол и альгинат (60% против 56,7% при анализе по принципу ИТТ, $p=0,7$, и 66,7% против 65,4% при анализе *per protocol*, $p=0,7$ соответственно). В открытом плацебо-контролируемом исследовании альгинат достоверно снижал частоту изжоги по сравнению с плацебо [46]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что альгинат более эффективно купировал симптомы рефлюкса, включая изжогу и регургитацию, у пациентов как с НЭРБ, так и с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) [47].

Вывод: Альгинат превосходит плацебо и антациды в лечении легких форм ГЭРБ, и монотерапия альгинатом представляется эффективным вариантом начального лечения. Однако сравнение альгинатов и ИПП при легкой форме ГЭРБ ограничено данными. Единственным ИПП, изученным в данном контек-

сте, был омепразол, эффективность которого оказалась сопоставимой с таковой у альгината в снижении типичных симптомов заболевания. Необходимы дополнительные исследования с использованием ИПП нового поколения для подтверждения этих данных.

Роль альгинатов в сочетании с ИПП у пациентов с тяжелой или рефрактерной к ИПП гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)

В литературе существуют различные определения тяжелой симптоматической ГЭРБ. Согласно Консенсусному отчету Турецкой группы по изучению рефлюкса, умеренной/тяжелой симптоматической формой считается наличие изжоги или регургитации не менее 3 раз в неделю с влиянием на повседневную активность [40]. Эндоскопически тяжелый эзофагит определяется как эзофагит степени C или D по Лос-Анджелесской классификации (LA) [48]. Хотя эффективность добавления альгината к терапии ИПП изучалась во многих исследованиях, большинство из них включало пациентов с недостаточным ответом на ИПП или симптоматическими ответами на фоне терапии [49–51]. Например, в многоцентровом исследовании было показано, что у пациентов, сохранявших симптомы несмотря на прием ИПП в стандартной дозе, улучшения по шкале HRDQ (Heartburn Reflux Dyspepsia Questionnaire) и снижение ночных симптомов были значительно выше в группе, получавшей ИПП + альгинат, по сравнению с группой ИПП + плацебо. Авторы заключили, что добавление альгината может

уменьшать выраженность симптомов у пациентов, рефрактерных к терапии ИПП [50]. Одним из основных ограничений этих исследований является отсутствие стратификации пациентов по тяжести заболевания (легкая или умеренная/тяжелая форма) до рандомизации, в результате чего данные по всем категориям пациентов объединялись [49–51].

Сочетание натрия альгината с омепразолом продемонстрировало большую эффективность по сравнению с одним омепразолом в достижении полного устранения симптомов у японских пациентов с НЭРБ (неэрозивной рефлюксной болезнью) – 56,7% против 25,7% соответственно ($p < 0,05$). В этом исследовании симптомы регистрировались как минимум 2 дня в неделю в течение месяца до включения в исследование [49] (рис. 5).

Хотя терапия ИПП остается первой линией лечения для контроля симптомов у пациентов с ГЭРБ, у значительной части пациентов симптомы сохраняются, несмотря на адекватную дозу ИПП [52, 53]. Хотя не существует общепринятого определения «неудачи терапии ИПП», наличие изжоги и/или регургитации и снижение качества жизни на фоне адекватной терапии ИПП могут указывать на ее недостаточную эффективность. Турецкая группа по рефлюксу определила неэффективность ИПП как менее чем 50% улучшение типичных симптомов после 4-недельной терапии ИПП 1 раз в день, предшествующей 4-недельному курсу 2 раза в день без ответа (40). Эти пациенты классифицируются как имеющие рефрактерную ГЭРБ (rGERD). Несколько исследований показали, что добавление альгината к существующей терапии ИПП способствует лучшему контролю симптомов ГЭРБ [48, 49, 51]. В одном многоцентровом исследовании, включающем 134 пациента, добавление альгината к терапии ИПП один раз в день приводило к снижению выраженности и частоты изжоги, частоты регургитации и количества ночных симптомов [49].

Несмотря на то что ИПП являются основной терапией при тяжелой

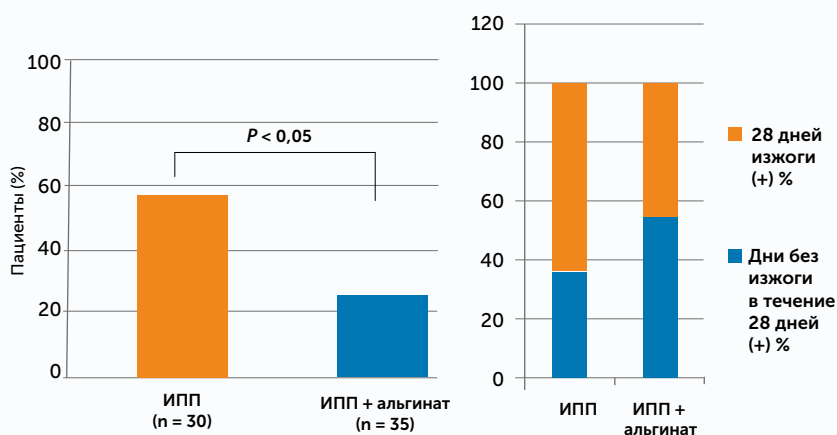


Рисунок 5. Частота полного исчезновения изжоги в течение 7 последовательных дней, а также доля дней без изжоги (%) за 28-дневный период наблюдения была значительно выше в группе комбинации ИПП + альгинат по сравнению с группой, получавшей только ИПП [49]

симптоматической ГЭРБ или выраженном эзофагите, хорошо изучено, что стабильность терапевтического эффекта ограничена. Согласно последнему систематическому обзору литературы, на фоне терапии ИПП симптомы ГЭРБ сохраняются у 30–60% пациентов (54). Эффект альгината как дополнительной терапии сравнивался с эффектом плацебо у пациентов с недостаточным контролем изжоги и/или регургитации при приеме ИПП один раз в день в двух параллельных группах (эксплораторная и подтверждающая фазы). В обеих группах наблюдалось симптоматическое улучшение, однако в подтверждающей фазе различие между альгинатом и плацебо было незначительным (51% против 48%, OR (95% CI): 1,15 (0,69–1,91), $p = 0,594$), в то время как в эксплораторной фазе различие было статистически значимым (75% против 36%, $p < 0,05$) [51].

Ранальдо и соавт. [55] показали, что добавление альгината к лечению улучшает симптомы ГЭРБ у пациентов, не ответивших на 8-недельную терапию ИПП, при наличии слабокислого рефлюкса, подтвержденного методом мультиканального внутрипросветного импеданс-рН-мониторирования (МПИ-рН).

В целом, результаты этих исследований подтверждают, что дополнительное применение альгината помогает уменьшить симптомы рефлюкса у пациентов с недостаточным ответом на терапию ИПП. Этот эффект осо-

бенно выражен у пациентов со слабо-кислым или некимлым рефлюксом.

Эффективность альгинатов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с преобладанием симптома регургитации

Типичными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) являются изжога и регургитация. Регургитация определяется как ощущение обратного тока желудочного содержимого в рот или нижнюю часть глотки [1]. Несмотря на то что ингибиторы протонной помпы (ИПП) демонстрируют удовлетворительный терапевтический эффект при изжоге, их эффективность при регургитации значительно ниже. Согласно систематическому обзору литературы, проведенному Kahrilas и соавт. [56], в семи рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях терапевтический прирост от ИПП при регургитации составил лишь 17%, в то время как при изжоге он превышал 20%. Эффективность ИПП в лечении эзофагита и других форм ГЭРБ представлена на рисунке 5 [57].

В исследовании с 24-часовым внутрипищеводным импеданс-рН мониторингом, проведенном Zerbib и соавт. [58], было показано, что у пациентов с рефрактерной к ИПП ГЭРБ количество эпизодов регургитации было выше, чем количество эпизодов изжоги. Эти данные

Таблица 4. Результаты исследований по эффективности альгинатов в снижении регургитации

Автор, год	Дизайн исследования	Контрольная группа	Кол-во пациентов (ITT)	Облегчение регургитации	p-значение
Thomas E, 2014 [59]	Пилотное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Плацебо	110	Альгинат эффективнее	0,0137
Wilkinson J, 2019 [60]	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Плацебо	424	Альгинат эффективнее	0,029
Lai IR и соавт., 2006 [38]	Проспективное, рандомизированное, активно контролируемое	Антацид	121	Альгинат эффективнее	0,0006
Chiu CT и соавт., 2013 [44]	Рандомизированное исследование	Омепразол	183	Сопоставимая эффективность**	0,487

Примечания:

* ITT – анализ по принципу намерения лечить (intention-to-treat);

** Облегчение симптомов изжоги или регургитации.

подтверждают, что сохраняющаяся регургитация является одной из основных причин неполного ответа на терапию ИПП.

Альгинаты, обладающие противорефлюксным действием, при взаимодействии с желудочной кислотой образуют пенистый гель, который «плавает» на поверхности желудочного содержимого. Благодаря созданию барьерного слоя над содержимым желудка, альгинат теоретически способен эффективно предотвращать регургитацию.

Эти данные подтверждаются результатами рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования, согласно которому комбинация альгината и антацида значительно снижала симптомы регургитации по сравнению с плацебо (наименьшая квадратичная разница средних значений: $-0,62$; $p = 0,0033$) [59]. Кроме того, в многоцентровом исследовании было показано, что комбинация альгиновой кислоты и антацида более эффективно снижает частоту регургитации у пациентов с ГЭРБ по сравнению с плацебо (наименьшая квадратичная разница средних значений: $-0,28$; $p = 0,029$) [60]. В исследовании Lai и соавт. [38] продемонстрировано, что комбинация альгината и антацида более эффективно снижает частоту регургитации у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ (НЭРБ) по сравнению с монотерапией ан-



Рисунок 6. Классификация внепищеводных проявлений ГЭРБ (согласно Консенсусному отчету Турецкой группы по изучению рефлюкса) [62]

тацидами ($p = 0,008$) после 6 недель лечения. Chiu и соавт. [44] сообщили, что эффективность альгината была сопоставима с омепразолом в снижении частоты регургитации и изжоги у пациентов с ГЭРБ. Однако исследование имело ряд ограничений: включались пациенты с диагностированной НЭРБ, у которых основным симптомом была изжога или регургитация (не менее 2 дней в неделю), что предполагает включение пациентов как с преобладанием изжоги, так и с выраженной симптоматикой [44] (табл. 4).

В заключение, несмотря на то, что ИПП остаются основой медикаментозного лечения ГЭРБ, у ряда пациентов сохраняется рефлюксная симптоматика, особенно регургитация. Альгинаты демонстрируют более высокую эффективность по

сравнению с плацебо и антацидами в облегчении симптомов регургитации.

Роль альгинатов в лечении атипичных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

Согласно Консенсусному отчету Турецкой группы по изучению рефлюкса, установленными состояниями, ассоциированными с ГЭРБ, являются кашель, ларингит, астма, эрозия зубной эмали и боль в груди [61] (рис. 6). ГЭРБ, как правило, проявляется пищеводными симптомами, такими как изжога и регургитация [62], однако она может также проявляться внепищеводными симптомами [63].

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) – внепищеводный ва-

риант ГЭРБ, характеризующийся ретроградным забросом желудочного содержимого в область гортани и глотки. Внепищеводные симптомы при ЛФР могут развиваться двумя путями. Согласно первой – теории «прямого повреждения» или «рефлюкса», повреждение возникает из-за воздействия желудочной кислоты, пепсина и желчных солей в области гортаноглотки. Согласно второй – «рефлекторной» теории, раздражение слизистой оболочки рефлюксным содержимым активирует воспалительные медиаторы, что приводит к появлению симптомов, таких как бронхиальный кашлевой рефлекс или ощущение «кома» в горле [63].

В исследовании ProGERD Ясперсен и соавт. (64) сообщили, что частота внепищеводных симптомов составила 32,8%. Наиболее частым из них была боль в груди (14,5%), затем хронический кашель (13%). Частота внепищеводных симптомов была значительно выше при эрозивном эзофагите (34,9%), чем при неэрозивной форме (30,5%).

Несердечная боль в груди

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются терапией первой линии у пациентов с несердечной болью в груди (НБГ) из-за их высокой эффективности в подавлении кислоты. НБГ, связанная с рефлюксом, демонстрирует наивысший уровень ответа на лечение среди всех форм ГЭРБ (число, необходимое для лечения (NNT) = 1,7) (65). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании общая эффективность омепразола 20 мг 2 раза в день в течение 8 недель составила 81% и была достоверно выше по сравнению с плацебо у пациентов с ГЭРБ-связанной НБГ, подтвержденной по данным 24-часового мониторинга pH в пищеводе [66]. В недавнем метаанализе Лейман и соавт. (33) также показали, что альгинаты способны улучшать общие симптомы ГЭРБ, включая НБГ.

Кашель

Кашель – еще один внепищеводный симптом ГЭРБ, и ГЭРБ входит

в тройку самых частых причин хронического кашля. В неконтролируемых исследованиях ИПП улучшали симптомы, однако в двойном слепом рандомизированном исследовании лишь 35% пациентов ответили на терапию омепразолом (40 мг/сут) [67]. Кроме того, метаанализ плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал неэффективность терапии ИПП при хроническом кашле [68]. Важно отметить, что эта неопределенность, вероятно, связана с недостаточной точностью диагностических тестов и подбором пациентов. В исследовании Лидер и соавт. [69] 15 пациентов получали лансопризол 15 мг дважды в день и 10 мл альгината на ночь в течение минимум 2 месяцев. Хронический кашель разрешился у 93% (14 из 15) пациентов [69].

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР)

Патофизиология ЛФР, по-видимому, включает два основных механизма, схожих с таковыми при кашле. Первый – вагусно-опосредованные рефлексy прочищения горла и кашля, возникающие из-за раздражения дистального пищевода. Второй – прямое повреждение слизистой гортани агрессивным желудочным рефлюксатом. Хотя ИПП устраняют кислотную составляющую рефлюксата, они не способны нейтрализовать другие повреждающие компоненты, такие как пепсин и желчные кислоты [70].

ИПП остаются стандартной терапией у пациентов с подозрением на ЛФР. В открытых исследованиях показано, что они уменьшают симптомы ЛФР [71, 72]. Однако все больше данных из рандомизированных контролируемых исследований указывает на неэффективность ИПП при ЛФР. Например, в мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании эзомепразол 40 мг 2 раза в день оказался сопоставим по эффективности с плацебо по купированию симптомов у пациентов с подозрением на ЛФР [73]. Аналогично, метаанализ контролируемых исследований также не выявил эффективности ИПП при ЛФР [74].

Альгинаты, как в монорежиме, так и в комбинации с ИПП, оказались эффективными в устранении симптомов ГЭРБ и внепищеводного рефлюкса (ВПР). Альгинаты создают механический барьер над кислотным «карманом» желудка, препятствуя обратному забросу желудочного содержимого (включая пепсин и желчные кислоты) в пищевод и дыхательные пути [75]. В исследовании МакГлашана и соавт. [76] у пациентов с ЛФР, получавших жидкую суспензию альгината, наблюдалось значительное улучшение симптомов и клинической картины по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании Ценга и соавт. применение жидкого альгината достоверно снижало индекс симптомов рефлюкса (RSI) и число эпизодов рефлюкса по данным 24-часового МП-рН мониторинга, хотя эффективность не превышала плацебо [77]. Уилки и соавт. [78] сообщили, что альгинат в монорежиме был сопоставим по эффективности с комбинацией альгинат + ИПП в снижении RSI ($p=0,75$). Авторы пришли к выводу, что монотерапия альгинатом может быть эффективной, безопасной и недорогой эмпирической терапией ЛФР.

Заключение

ИПП остаются стандартом диагностики и терапии у пациентов с подозрением на внепищеводные проявления ГЭРБ. Тем не менее, эффективность ИПП при внепищеводных симптомах значительно уступает их эффективности при типичной ГЭРБ, и лечение внепищеводных проявлений остается клинической задачей. Согласно текущим данным, альгинаты, как в монотерапии, так и в сочетании с ИПП, могут быть полезны в устранении симптомов ВПР. В связи с отсутствием объективных методов диагностики необходимы дополнительные исследования для окончательных выводов в отношении таких пациентов.

Длительное и/или симптом-ориентированное применение алгинатов

Многие пациенты продолжают получать терапию в течение дли-

тельного времени после первоначального курса лечения ГЭРБ продолжительностью 4–8 недель с целью поддержания адекватного контроля симптомов [79]. После прекращения терапии симптомы ГЭРБ быстро рецидивируют у 75% пациентов, поэтому организация поддерживающего лечения крайне важна. Существуют различные схемы поддерживающей терапии. Согласно Консенсусному отчету Турецкой группы по изучению рефлюкса, выделяют 3 типа поддерживающего лечения: **непрерывное, прерывистое и по требованию**. При непрерывной терапии пациенты принимают препараты без перерывов. При лечении по требованию пациенты принимают препарат в стандартной или поддерживающей дозе при возникновении симптомов. При прерывистой терапии лекарство назначается курсом (2–8 недель) при повторном появлении симптомов [80].

Хотя рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для поддерживающей терапии ГЭРБ, их долгосрочное применение вызывает опасения по поводу безопасности [81]. Недавний экспертный обзор Американской гастроэнтерологической ассоциации рекомендовал периодически пересматривать дозу ИПП, чтобы определить минимальную эффективную дозу для поддерживающего лечения [82]. Кроме того, значительная доля пациентов с ГЭРБ (25–47%) имеет низкую или умеренную приверженность к назначенному лечению ИПП [83, 84]. В связи с вышеуказанными проблемами необходимы эффективные, безопасные и экономически обоснованные стратегии длительного лечения ГЭРБ.

Альтернативным подходом в терапии симптоматической ГЭРБ может быть предотвращение попадания кислого содержимого в пищевод. Альгинат, создавая механический барьер, препятствует экспозиции пищевода кислотой и может быть полезным методом лечения симптомов рефлюкса. Несколько рандомизированных исследований показали,

что альгинаты превосходят плацебо и антациды по эффективности в снижении симптомов ГЭРБ. В недавнем метаанализе альгинаты оказались эффективнее плацебо или антацидов (ОР: 4.42; 95% ДИ: 2.45–7.97). Кроме того, эффективность альгинатов оказалась сопоставимой с омепразолом и H₂-блокаторами рецепторов при симптоматической ГЭРБ (ОР: 0.58; 95% ДИ: 0.27–1.22) [33]. В более позднем исследовании Уилкинсон и соавт. (60) показали, что пациенты, получавшие альгинаты, имели значительно более выраженный терапевтический эффект (оцененный по опроснику Reflux Disease Questionnaire), чем пациенты, принимавшие плацебо ($p < 0.001$). Все эти исследования были краткосрочными и продемонстрировали, что при кратковременной симптоматической терапии у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ (NERD) альгинаты превосходят антациды и плацебо и сопоставимы по эффективности с омепразолом и H₂-блокаторами. Однако в литературе отсутствуют исследования, оценивающие эффективность альгинатов при длительной поддерживающей терапии ГЭРБ.

Данные об улучшении качества жизни и симптоматическом выздоровлении при длительной терапии ограничены. Кроме того, непрерывное применение препаратов, особенно ИПП, вызывает беспокойство в отношении безопасности и экономической целесообразности [80]. Прерывистая или терапия по требованию после купирования симптомов представляется более рациональной для пациентов с NERD или эзофагитом по Лос-Анджелесской классификации (LA) А и В степени. Цель терапии по требованию – быстрое облегчение симптомов с использованием препаратов быстрого действия. Для достижения этой цели альгинаты теоретически являются хорошей альтернативой ИПП. Так как после первой дозы ИПП повышение внутрижелудочного pH выше 4 может занять несколько часов [85], с альгинатами время до наступления эффекта короче. При добавлении в симулированную желудочную кислоту (например, 0,1 N HCl) альгинат

образует плавающую «плотную рафтоподобную» структуру за считанные секунды. В *in vitro* исследовании Вашингтона и соавт. было показано, что жидкая форма альгината (500 мг Na-алгината и 267 мг NaHCO₃ в 10 мл; Reckitt & Colman, UK) быстро повышала pH кислотной среды с 2.0 до 5.6 [86]. Подтверждая эти данные, в *in vivo* исследовании Деттмар и соавт. (35) показали, что по времени наступления эффекта альгинаты значительно быстрее снижали кислотное воздействие в пищеводе по сравнению с ранитидином и омепразолом.

Исследования *in vitro* при беременности и ГЭРБ продемонстрировали, что эффект альгинатов развивается быстро и они могут использоваться в терапии по требованию. Однако в этой конкретной популяции отсутствуют сравнительные клинические исследования.

Вывод: Альгинаты могут быть рекомендованы в качестве терапии по требованию для поддерживающего лечения у пациентов с неэрозивной ГЭРБ и с эзофагитом степени А и В по Лос-Анджелесской классификации.

Роль альгинатов при снижении дозы или отмене ИПП (ингибиторов протонной помпы)

Частота рецидива типичных симптомов ГЭРБ в течение шести месяцев после отмены ИПП достигает примерно 80%. В клинической практике применяются два различных терапевтических подхода к лечению ГЭРБ. В подходе «снизу вверх» (step-up) лечение начинается с модификации образа жизни, антацидов, альгинатов и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (H₂RAs). В подходе «сверху вниз» (step-down), наоборот, начальная терапия проводится ИПП, после чего постепенно осуществляется снижение терапии до минимального эффективного режима, который обеспечивает отсутствие симптомов у пациента [87].

Подход «снизу вверх» начинается с наиболее экономически эффективной стратегии, а более мощные и дорогие препараты применяются при

неэффективности исходного лечения. В «сверху вниз» подходе менее дорогие препараты используются только после достижения контроля симптомов с помощью ИПП [88, 89].

В литературе представлены два исследования, сравнивающие эффективность стратегий «снизу вверх» и «сверху вниз», которые показали, что подход «сверху вниз» был более эффективен в купировании симптомов и заживлении эзофагита у пациентов с ГЭРБ [87, 90]. Однако у большинства пациентов после начального лечения ИПП при переходе на блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 Ras) симптомы ГЭРБ рецидивируют, особенно у пациентов с тяжелой формой заболевания, и им вновь требуется ИПП [3, 4]. При легкой и умеренной степени ГЭРБ, как указано в ряде публикаций, возможно постепенное снижение дозы или полная отмена ИПП [91, 92].

Обсервационные исследования показывают, что длительное применение ИПП, особенно в высоких дозах, может вызывать побочные эффекты, включая повышенный риск переломов бедра и позвоночника, бактериального избыточного роста, колита, вызванного *Clostridium difficile*, и внебольничной пневмонии. Кроме того, длительное применение ИПП связано с высокими затратами на медикаменты [93], хотя фармакоэкономические показатели могут различаться в развивающихся странах.

У пациентов с легкой или умеренной формой ГЭРБ, у которых достигнута ремиссия симптомов на фоне ИПП, целесообразен поэтапный отказ от ИПП в долгосрочной перспективе. Согласно недавнему обзору, назначение не-ИПП препаратов может способствовать успешному снижению дозы или отмене ИПП. В этом же обзоре отмечено, что альгинат представляет собой привлекательную альтернативу для поддержания бессимптомного состояния во время снижения дозы ИПП или после его отмены. Это связано с тем, что альгинат практически не всасывается системно, образует плотный «плот-барьер», ограничивающий рефлюкс,

и нейтрализует кислотный карман после еды [94].

В поддержку этого утверждения, в недавнем консенсусе Румынского общества нейрогастроэнтерологии было отмечено, что комбинация альгината и антацидов превосходит плацебо и антациды по эффективности при легких симптомах рефлюкса, а также может применяться при сохраняющихся симптомах у пациентов, получающих терапию ИПП [95]. В единственном исследовании, посвященном применению альгината при снижении/отмене ИПП, Мюри и соавт. (Murie et al., [96]) показали, что 83% пациентов, использующих альгинат в период отмены ИПП, смогли успешно снизить или полностью прекратить прием ИПП через 1 год наблюдения.

Заключение: несмотря на ограниченность данных о применении альгината при отмене или снижении доз ИПП, при легкой и умеренной форме ГЭРБ альгинат теоретически является подходящей альтернативой для предотвращения рецидива симптомов во время снижения или отмены ИПП. Мы рекомендуем следующие подходы к снижению/отмене ИПП:

- Полная отмена ИПП с наблюдением пациентов с легкими симптомами.
- Постепенное снижение дозы с последующей отменой.
- Переход на прерывистую или по требованию терапию ИПП и/или альгинатом.
- Снижение до минимально эффективной дозы с продолжением терапии.
- Отмена ИПП и продолжение терапии альгинатом в виде постоянного или при необходимости (on-demand) применения либо с другим препаратом, не относящимся к ИПП.

Применение альгинатов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при беременности и в период лактации

Изжога часто возникает во время беременности (30-50%) и становится более распространенной в

третьем триместре. Существует несколько механизмов, вызывающих ГЭРБ у беременных. Значительное снижение давления в нижнем отделе пищевода сфинктера, повышенное внутрибрюшное давление, повышенный уровень прогестерона и задержка кишечного транзита являются основными причинами ГЭРБ у беременных [129].

Альгинат создает механический, прочный барьер, препятствующий обратному забросу рефлюктата в пищевод. Поскольку это несистемное средство, теоретически альгинат является безопасным средством для лечения ГЭРБ во время беременности. В открытом многоцентровом исследовании применение альгината в течение более 4 недель привело к удовлетворительным конечным показателям лечения, в то время как дистресс плода наблюдался только у 3 плодов [130]. В другом двухцентровом проспективном исследовании (Южная Африка и Соединенное Королевство) показатели перинатальной заболеваемости и смертности, связанные с плодом, были сопоставимы с таковыми в нормальной популяции при лечении альгинатами в максимальной дозе 80 мл/сут в течение 4 недель [131].

Имеются крайне ограниченные данные о применении препаратов при ГЭРБ в период лактации, и эти данные носят разрозненный характер. Поскольку альгинат не всасывается системно, он был рекомендован для лечения ГЭРБ в период лактации в консенсусном отчете Турецкой исследовательской группы по изучению рефлюкса [129]. В заключение, во время беременности и кормления грудью альгинат может быть рекомендован в качестве средства первой линии для лечения ГЭРБ.

Использование альгинатов в терапии ГЭРБ у детей

Современные данные свидетельствуют об эффективности альгинатов при лечении гастроэзофагеального рефлюкса у детей. В большинстве исследований при применении альгинатов отмечалось уменьшение таких симптомов, как

рефлюкс-эпизодов, частота и выраженность рвоты, плач и беспокойство, как в неконтролируемых исследованиях [102–104,107], так и в контролируемых [109–113,116,117].

Четыре исследования показали, что альгинаты снижают количество рефлюкс-эпизодов, достигающих проксимального отдела пищевода, и высоту рефлюксата [107,114,120,121]. При содержании в составе бикарбоната (HCO_3), альгинаты уменьшают кислотность рефлюксата, демонстрируя эффективность, сопоставимую с кислотосупрессорами [117]. Однако в сравнении с ИПП и H_2 -блокаторами альгинаты менее эффективны в лечении эзофагита [37].

Имеется множество противоречивых данных относительно влияния альгинатов на параметры МП-рН-мониторинга (многоканальная внутрипросветная импеданс-рН-метрия) и/или кислотности, особенно у детей, где исследований крайне мало. Несмотря на это, ряд работ показал, что применение альгинатов снижает количество рефлюкс-эпизодов, особенно кислых, индекс рефлюкса (RI), длительность и количество эпизодов, продолжающихся более 5 минут [110–113,116,117].

Сравнивать и интерпретировать эти исследования сложно из-за различий в составе и дозировках препаратов, методологии и возрастных характеристиках участников. Большинство работ выполнены у младенцев, у которых физиологическое созревание ЖКТ может повлиять на результаты.

Альгинаты широко применяются у детей, включая новорожденных и недоношенных, без серьезных побочных эффектов. Необходимы дополнительные хорошо спланированные исследования для оценки клинической и лабораторной эффективности альгинатов при рефлюксе.

Безопасность альгинатов

По имеющимся данным, на сегодняшний день в литературе отсутствуют исследования, в которых безопасность альгинатов рассма-

тривалась бы в качестве основной конечной точки. Тем не менее, в работах, посвященных их эффективности, содержатся убедительные косвенные данные, подтверждающие безопасность применения альгинатов при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

В плацебо-контролируемом исследовании было зарегистрировано 13 нежелательных явлений у 3 пациентов, получавших альгинат, и 19 нежелательных явлений у 11 пациентов в группе плацебо. Лечение в целом переносилось хорошо, серьезных побочных эффектов ни в одной из групп не наблюдалось [46]. В другом исследовании, сравнивавшем альгинат и омепразол, частота побочных эффектов составила 5,4% и 5,5% соответственно. Все нежелательные явления были легкой или средней степени тяжести, тяжелых реакций в ходе исследования зарегистрировано не было [44].

Пушен и соавт. [39] показали, что профиль безопасности омепразола и альгината сопоставим. По крайней мере одно нежелательное явление было зафиксировано у 12,6% пациентов в группе альгината и у 14,2% – в группе омепразола. Один случай тяжелого побочного эффекта был зарегистрирован в группе омепразола, тогда как в группе альгината таковых не наблюдалось.

В проспективном рандомизированном исследовании у 4,35% пациентов, получавших альгинат, и у 6,12% пациентов в группе антацидов было выявлено хотя бы одно нежелательное явление. В группе альгината дозировка препарата не изменялась, в то время как у двух пациентов из группы антацидов побочные эффекты потребовали снижения дозы. Тяжелых нежелательных явлений за весь период наблюдения зафиксировано не было [38].

Вывод: Профиль безопасности альгинатов сопоставим с таковым у плацебо, антацидов и ИПП. В доступной литературе нет данных о тяжелых побочных реакциях при применении альгинатов.

Заключение

В данной экспертной статье мы рассмотрели различные аспекты применения альгинатов у пациентов с ГЭРБ. На основании существующих исследований можно сделать следующие выводы:

1. В зависимости от способа производства каждый альгинат обладает уникальными свойствами, и один продукт не может быть полностью заменен другим. Экспериментальные исследования показали, что *Laminaria hyperborea* формирует наиболее прочные, объемные и плавучие «рафты» по сравнению с другими источниками.
2. Альгинат обладает уникальным механизмом действия – образованием защитного «рафта». Эффект развивается быстро.
3. Монотерапия альгинатом предпочтительна при легких симптомах ГЭРБ.
4. У пациентов с тяжелым течением или прорывными симптомами, несмотря на терапию ИПП, альгинаты могут применяться в комбинации с ИПП для усиления эффекта и снижения частоты рефлюкс-эпизодов.
5. Несмотря на необходимость дальнейших исследований, предполагается, что при доминирующем рефлюксационном типе ГЭРБ эффективность альгинатов выше.
6. Альгинаты могут применяться при лечении атипичных симптомов ГЭРБ.
7. Альгинаты могут использоваться как в виде длительной терапии, так и по требованию после отмены ИПП.
8. В педиатрической практике альгинаты показали свою эффективность и безопасность при лечении ГЭР.
9. Альгинаты могут применяться во время беременности и лактации как препарат первой линии.

Список литературы:

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Con- sensus Group. The Montreal definition and classification of gastro- esophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20; quiz 1943.
- Spechler SJ, Jain SK, Tendler DA, Parker RA. Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastro-oesopha- geal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1795-800.
- Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux moni- toring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: 1-15.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the ep- idemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic re- view. *Gut* 2014; 63: 871-80.
- Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gas- troesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 267-76.
- Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 759-65.
- Yonem O, Sivri B, Ozdemir I, Nadir I, Yuksel S, Uygun Y. Gastro- esophageal reflux disease prevalence in the city of Sivas. *Turk J Gas- troenterol* 2013; 24: 303-10.
- Ülkü D. Bolu ili merkezinde GÖRH prevalansı. UGH, Antalya. 2012.
- Bor S, Vardar R, Vardar E, Takmaz S, Mungan ZA. Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (Gorhen). *Gastroenterology* 2008; 134: 4(Suppl 1): A-600.
- Bor S, Kitapcioglu G, Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 525-32.
- Mungan Z. Prevalence and demographic determinants of gas- troesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general popula- tion: a population-based cross-sectional study. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 323-32.
- Bor S, Sarıtaş Yüksel E. How is the gastroesophageal reflux dis- ease prevalence, incidence, and frequency of complications (stric- ture/esophagitis/Barrett's esophagus/carcinoma) in Turkey com- pared to other geographical regions globally? *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(Suppl 1): S4-S9.
- Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systematic Review: Patterns of Reflux-Induced Symptoms and Esophageal Endoscopic Findings in Large-Scale Surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 863-73.e3.
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastro- esophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symp- toms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 275-85.
- Zou D, He J, Ma X, et al. Epidemiology of symptom-defined gas- troesophageal reflux disease and reflux esophagitis: The systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC). *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 133-41.
- Ou JL, Tu CC, Hsu PI, et al. Prevalence and risk factors of erosive esophagitis in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2012; 75: 60-4.
- Yilmaz N, Tuncer K, Tuncyurek M, Ozutemiz O, Bor S. The preva- lence of Barrett's esophagus, erosive esophagitis in a tertiary referral center in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 79-83.
- Kang JY. Systematic review: geographical and ethnic differenc- es in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 705-17.
- Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123: 461-7.
- Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125: 1670-7.
- Shiota S, Singh S, Anshasi A, El-Serag HB. Prevalence of Barrett's Esophagus in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-anal- ysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1907-18.
- Toruner M, Soykan I, Ensari A, Kuzu I, Yurdadın C, Ozden A. Barrett's esophagus: prevalence and its relationship with dyspeptic symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 535-40.
- Odemis B, Cicek B, Zengin NI, et al. Barrett's esophagus and en- doscopically assessed esophagogastric junction integrity in 1000 consecutive Turkish patients undergoing endoscopy: a prospective study. *Dis Esophagus* 2009; 22: 649-55.
- Loffeld RJ, van der Putten AB. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in immigrants living in the Zaanstreek region in the Netherlands. *Dis Esophagus* 2004; 17: 87-90.
- Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esopha- geal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 390-405.
- Dettmar PW, Gil-Gonzalez D, Fisher J, et al. A comparative study on the raft chemical properties of various alginate antacid raft-forming products. *Drug Dev Ind Pharm* 2018; 44: 30-9.
- Hampson FC, Farndale A, Strugala V, Sykes J, Jolliffe IG, Dettmar PW. Alginate rafts and their characterisation. *Int J Pharm* 2005; 27: 294: 137-47.
- Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptom- atic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 59-66.
- Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1058-64.
- Strugala V, Avis J, Jolliffe IG, Johnstone LM, Dettmar PW. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treat- ment of gastro-oesophageal reflux disease? *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1021-8.
- Woodland P, Batista-Lima F, Lee C, Preston SL, Dettmar P, Sifrim D. Topical protection of human esophageal mucosal integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G975-80.
- Woodland P, Lee C, Duraisamy Y, Farré R, Dettmar P, Sifrim D. Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in pa- tients with heartburn without esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 535-43.
- Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-anal- ysis. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-9.
- Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson EV, McColl KE. The role of the acid pocket in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastro- enterol* 2016; 50: 111-9.
- Dettmar PW, Sykes J, Little SL, Bryan J. Rapid onset of effect of sodium alginate on gastro-oesophageal reflux compared with ranit- idine and omeprazole, and relationship between symptoms and re- flux episodes. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 275-83.
- De Ruigh A, Roman S, Chen J, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Gavis- con Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 531-7.
- Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: algi- nate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 669-90.
- Lai IR, Wu MS, Lin JT. Prospective, randomized, and active con- trolled study of the efficacy of alginate acid and antacid in the treat- ment of patients with endoscopy-negative reflux disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 747-54.
- Pouchain D, Bigard MA, Liard F, et al. Gaviscon(R) vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. A direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 18.
- Çelebi A, Yılmaz H. What is proton pump inhibitors unresponsive- ness in gastroesophageal reflux disease? How should these cases be managed? *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(Suppl 1): S71-S2.
- Beoley M, Warner JO. Medical treatment of symptomatic hiatus hernia with low-density compounds. *Curr Med Res Opin* 1972; 1: 63- 9.
- Chevrel B. A comparative crossover study on the treatment of heartburn and epigastric pain: liquid Gaviscon and a magnesium-al- uminum antacid gel. *J Int Med Res* 1980; 8: 300-2.
- Goves J, Oldring J K, Kerr D, et al. First line treatment with ome- prazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginate liquid: a multicentre study in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 147-57.
- Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, et al. Randomised clinical trial: so- dium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1054-64.
- Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, et al. A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of pa- tients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1904-9.
- Chatfield S. A comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 152-9.
- Sun J, Yang C, Zhao H, et al. Randomised clinical trial: the clinical efficacy and safety of an alginate-antacid (Gaviscon Double Action) versus placebo, for decreasing upper gastrointestinal symptoms in symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) in China. *Ali- ment Pharmacol Ther* 2015; 42: 845-54.
- Manabe N, Yoshihara M, Sasaki A, Tanaka S, Haruma K, Chaya- ma K. Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 949-54.
- Manabe N, Haruma K, Ito M, et al. Efficacy of adding sodium al- ginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2012; 25: 373-80.
- Reimer C, Ng B, Smith G, Wilkinson J, Reader S, Bytzer P. Con- centrated Alginate As Add-On Therapy in Gastro-Esophageal Re- flux Disease (GERD) Patients With Inadequate Response to Once Daily Proton Pump Inhibitor (PPI): A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Gastroenterology* 2015; 148: S135-6.
- Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, Thomas SJ, Bytzer P. Ran- domised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with break- through symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1524-33.
- Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and prokinetics for gastro-oe- sophageal reflux disease like symptoms and endoscopic negative re- flux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD002095.
- Sifrim D, Zerib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-54.
- El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent re- flux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 720-37.
- Rinaldo N, Losurdo G, Iannone A, et al. Tailored therapy guided by multichannel intraluminal impedance pH monitoring for refracto- ry non-erosive reflux disease. *Cell Death Dis* 2017; 8: e3040.
- Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1419-25.
- Boeckstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptom- atic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014; 63: 1185-93.
- Zerib F, Duriez A, Roman S, Capdepon M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008; 57: 156-60.
- Thomas E, Wade A, Crawford G, Jenner B, Levinson N, Wilkinson J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Ac- tion) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oe- sophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 595-602.
- Wilkinson J, Wade A, Thomas SJ, Jenner B, Hodgkinson V, Coyle C. Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antac- id (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gas- troesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 86-93.
- Cappell MS. Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 2005; 89: 243-91.
- Akyüz F, Mutluay Soyer Ö. How is gastroesophageal reflux dis- ease classified? *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(Suppl 1): S10-S11.

Рефубел адресанс

НАТРИА АЛЬГИНАТ
КАЛИА ГИДРОКАРБОНАТ

суспензия для приема внутрь
с ароматом мяты 200 мл

АЛЬГИНАТНЫЙ ПРЕПАРАТ
ОТ СИМПТОМОВ ИЗЖОГИ

Погаси
огонь в
желудке!

🔥 решение
за секунды...

4 ЧАСА

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
ДЕЙСТВИЯ



63. Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction. *Aust Fam Physician* 2017; 46: 34-9.
64. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1515-20. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 355.
65. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 2018; 154: 302-18.
66. Achem SR, Kolts BE, MacMath T, et al. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chestpain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2138-45.
67. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131-8.
68. Chang AB, Lasserer TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD004823.
69. Lieder A, Issing W. Treatment for resilient cough owing to laryngopharyngeal reflux with a combination of proton pump inhibitor and Gaviscon Advance: how we do it. *Clin Otolaryngol* 2011; 36: 583-7.
70. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl 2): 10-6.
71. Park W, Hicks DM, Khandwala F, et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope* 2005; 115: 1230-8.
72. Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, et al. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 777-85.
73. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006; 116: 254-60.
74. Hom C, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Drugs* 2013; 73: 1281-95.
75. Washington N. Investigation into the barrier action of an alginate gastric reflux suppressant, Liquid Gaviscon. *Drug Invest* 1990; 2: 23-3.
76. McGlashan JA, Johnstone LM, Sykes J, Strugala V, Dettmar PW. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 243-51.
77. Tseng WH, Tseng PH, Wu JE, et al. Double-blind, placebo-controlled study with alginate suspension for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2018; 128: 2252-60.
78. Wilkie MD, Fraser HM, Raja H. Gaviscon Advance alone versus co-prescription of Gaviscon Advance and proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275: 2515-21.
79. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 656-64.
80. Bor S, Kalkan IH. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(Suppl 1): S48-S52.
81. Gyawali CP. Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: Friend or Foe. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19(9): 46.
82. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706-15.
83. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, van Zanten SJ, Bytzer P. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 642-53.
84. Domingues G, Moraes-Filho JP. Noncompliance is an impact factor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 761-5.
85. Çelebi A, Aydın D, Kocaman O, Konduk B, Senturk O, Hulgau S. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 408-14.
86. Washington N. Antacids and Anti-Reflux Agents. Boca Raton, FL, USA: CRC Press Inc., 1991: 215.
87. Katsanos KH, Tasolambrou C, Christodouloupoulou A, et al. Comparison of the step down disease (GERD): Results of a randomized open-label pilot study with omeprazole in Northwest Greece. *Ann Gastroenterol* 2003; 16: 138-50.
88. Eggleston A, Wigerink A, Huijghebaert S, Dubois D, Haycox A. Cost-effectiveness of treatment for gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice: a clinical database analysis. *Gut* 1998; 42: 13-6.
89. Hixson LJ, Kelley CL, Jones WN, Tuohy CD. Current trends in the pharmacotherapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 717-23.
90. Habu Y, Maeda K, Kusuda T, et al. "Proton-pump inhibitor-first" strategy versus "step-up" strategy for the acute treatment of reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40(11): 1029-35.
91. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106-10.
92. Gough AL, Long RG, Cooper BT, et al. Lansoprazole versus ranitidine in the maintenance treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 529-39.
93. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(Suppl 2): S27-S32.
94. Kim J, Blackett JW, Jodorkovsky D. Strategies for Effective Discontinuation of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(6):27.
95. Surdea-Blaga T, Băncilă I, Dobru D, et al. Mucosal Protective Compounds in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. A Position Paper Based on Evidence of the Romanian Society of Neurogastroenterology. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016; 25:537-546.
96. Murie J, Allen J, Simmonds R, de Wet C. Glad you brought it up: a patient-centred programme to reduce proton-pump inhibitor prescribing in general medical practice. *Qual Prim Care* 2012; 20: 141-8.
97. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastro-oesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 516-54.
98. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 569-72.
99. Singendonk MMJ, Rexwinkel R, Steutel NF, et al. Development of a Core Outcome Set for Infant Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68: 655-61.
100. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, et al. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD008550.
101. Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS; Guideline Development Group. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ* 2015; 350: g7703.
102. Weldon AP, Robinson MJ. Trial of Gaviscon in the treatment of gastro-oesophageal reflux in infancy. *Aust Paediatr J* 1972; 8: 279-81.
103. Vandenplas Y, Sacre-Smiths L. Gastro-oesophageal reflux in infants: Evaluation of treatment by pH monitoring. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 504-7.
104. Le Luyer B, Mougenot JF, Mashako L, et al. Multicenter study of sodium alginate in the treatment of regurgitation in infants. *Ann Pediatr* 1992; 39: 635-40.
105. Le Luyer B, Mougenot JF, Mashako L, et al. Pharmacologic efficacy of sodium alginate suspension on gastro-oesophageal reflux in infants and children. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47: 65-8.
106. Maestri L. Treatment with sodium alginate of gastroesophageal reflux disease in childhood: efficacy and tolerance assessment. *Pediatr Med Chir* 2001; 23: 187-9.
107. Salvatore S, Ripepi A, Huysentruyt K, et al. The Effect of Alginate in Gastroesophageal Reflux in Infants. *Paediatr Drugs* 2018; 20: 575-83.
108. Forbes D, Hodgson M, Hill R. The effects of Gaviscon and metoclopramide in gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 556-9.
109. Buts JP, Barudi C, Otte JB. Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24 h continuous pH monitoring in infants and children. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 156-8.
110. Oderda G, Dell'Olio D, Forni M, et al. Treatment of childhood peptic esophagitis with famotidine or alginate-antacid. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22: 346-9.
111. Greally P, Hampton FJ, MacFadyen UM, et al. Gaviscon and carbol compared with cisapride in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1992; 67: 618-21.
112. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, et al. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminium hydroxide: a valid therapy in children with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 300-4.
113. Borrelli O, Rea P, De Mesquita B, et al. Efficacy of combined administration of an alginate formulation (Gaviscon) and lansoprazole for children with gastroesophageal reflux. *Ital J Pediatr* 2002; 28: 304-9.
114. Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, et al. Effect of Gaviscon Infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child* 2005; 90: 460-3.
115. Cresi F, Savino F, Marinaccio C, et al. Gaviscon for gastro-oesophageal reflux in infants: a poorly effective treatment? *Arch Dis Child* 2006; 91: 93.
116. Miller S. Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free paediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastro-oesophageal reflux. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 160-8.
117. Ummarino D, Miele E, Martinelli M, et al. Effect of magnesium alginate plus simethicone on gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 230-5.
118. Rossor T, Andradi G, Bhat R, et al. Investigation and management of gastro-oesophageal reflux in United Kingdom neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* 2018; 107: 48-51.
119. Atasay B, Erdevi O, Arsan S, et al. Effect of sodium alginate on acid gastroesophageal reflux disease in preterm infants: a pilot study. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 1267-72.
120. Corvaglia L, Aceti A, Mariani E, et al. The efficacy of sodium alginate (Gaviscon) for the treatment of gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 466-70.
121. Corvaglia L, Spizzichino M, Zama D, et al. Sodium Alginate (Gaviscon) does not reduce apnoeas related to gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Early Hum Dev* 2011; 87: 775-8.
122. Bilgin H, Eren A, Kara S. Gaviscon and domperidone responsive apnea episodes associated with gastro-oesophageal reflux disease in twins. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24: 753-5.
123. Keady S. Update on drugs for gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007; 92: ep114-8.
124. Woodard-Knight L, Fudge A, Teubner J, et al. Aluminium sorption and antacid therapy in infancy. *J Paediatr Child Health* 1992; 28: 257-9.
125. Tsou VM, Young RM, Hart MH, et al. Elevated plasma aluminium levels in normal infants receiving antacids containing aluminum. *Pediatrics* 1991; 87: 148-51.
126. Hewitt GJ, Benham ES. A complication of Gaviscon in a neonate - the Gavisconoma. *Aust Paediatr J* 1976; 12: 47-8.
127. Gawarammana IB, Coburn J, Greene S, et al. Severe hypokalaemic metabolic alkalosis following ingestion of gaviscon. *Clin Toxicol* 2007; 45: 176-8.
128. Bosscher D, Van Caillie-Bertrand M, Deelstra H. Effect of thickening agents, based on soluble dietary fiber, on the availability of calcium, iron, and zinc from infant formulas. *Nutrition* 2001; 17: 614-8.
129. Dağlı Ü, Kalkan IH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(Suppl 1): S53-S56.
130. Briggs GG, Freeman RY, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Baltimore, USA: William and Wilkins, 2002.
131. Strugala V, Bassin J, Swales VS, Lindow SW, Dettmar PW, Thomas EC. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 481870.
132. Meteerattanapipat P, Phupong V. Efficacy of alginate-based reflux suppressant and magnesium-aluminium antacid gel for treatment of heartburn in pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *Sci Rep* 2017; 7: 44830.
133. Chatfield S. A comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 152-9.

«Арбузный» желудок – редкая причина хронической железодефицитной анемии



И.А. Оганезова, В.Н. Бубякина, В.В. Петренко, Т.С. Филь, И.Г. Бакулин, И.В. Лапинский
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени
И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия,
г. Санкт-Петербург

Цель статьи. Демонстрация редко встречающейся в общей врачебной практике причины железодефицитной анемии (ЖДА) у пациентки с острой и хронической кровопотерей из ангиоэктазий слизистой оболочки желудка.

Основные положения. ЖДА – одно из самых распространенных заболеваний в мире. Наиболее частой причиной развития анемии в гастроэнтерологической практике являются хронические или острые кровопотери. Эктазия вен антрального отдела желудка, или GAVE-синдром (Gastric Antral Vascular Ectasia), становится причиной примерно 4 % неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диагностика заболевания требует тщательного эндоскопического и гистологического исследования, чтобы дифференцировать GAVE от похожих изменений (например, портальной гастропатии) и выбрать верную тактику лечения. Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики заболевания у полиморбидной пациентки, рефрактерность к эндоскопическим методам лечения.

Заключение. GAVE-синдром – редкая, но клинически значимая причина кровотечений из верхних отделов ЖКТ. GAVE-синдром может протекать бессимптомно или сопровождаться клинической картиной анемии или явного кровотечения. Эндоскопическое лечение с использованием аргон-плазменной коагуляции считается терапией первой линии у пациентов с GAVE-синдромом, однако большинство авторов подтверждают высокую частоту рецидивов желудочно-кишечных кровотечений после выполнения процедуры. Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует сложный путь к диагнозу GAVE-синдрома, который был окончательно верифицирован спустя 7 лет наблюдения за пациенткой с тяжелой, рефрактерной к терапии ЖДА, только когда сформировалась типичная эндоскопическая картина ангиоэктазий в антральном отделе желудка, организованных в радиальные полосы, – «арбузный» желудок. При этом даже применение современных эндоскопических методик лечения оказалось неэффективным.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, желудочно-кишечное кровотечение, «арбузный» желудок, GAVE-синдром

Для цитирования: Оганезова И.А., Бубякина В.Н., Петренко В.В., Филь Т.С., Бакулин И.Г., Лапинский И.В. «Арбузный» желудок – редкая причина хронической железодефицитной анемии. Доктор.Ру. 2024;23(1):68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-68-72

«Watermelon» Stomach: a Rare Cause of Chronic Iron Deficiency Anemia

I.A. Oganezova, V.N. Bubyakina, V.V. Petrenko, T.S. Fil, I.G. Bakulin, I.V. Lapinskii

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation 191015

Aim. Demonstration of the rare in general medical practice cause of iron deficiency anemia in a patient with acute and chronic blood loss from vascular ectasias of the gastric mucosa.

Key points. Iron deficiency anemia is one of the most common diseases in the world. The most common cause of anemia in gastroenterological practice is chronic or acute blood loss. Gastric antral vascular ectasia, or GAVE syndrome, is the cause of 4 % nonvariceal bleeding from the upper gastrointestinal tract. Diagnosis of the disease requires careful endoscopic and histological examination to differentiate GAVE from similar changes (e.g. portal hypertensive gastropathy) and to choose the correct treatment ways. The presented clinical case demonstrates the difficulties of diagnosing the disease in a polymorbid patient, refractory to endoscopic treatments.

Conclusion. GAVE syndrome is a rare but clinically significant cause of bleeding from the upper gastrointestinal tract. GAVE syndrome may be asymptomatic or accompanied by a clinical picture of anemia or obvious bleeding. Endoscopic treatment using argon plasma coagulation is considered first-line therapy in patients with GAVE syndrome, but most authors confirm the high rate of recurrence of gastrointestinal bleeding after the procedure. The presented clinical case clearly demonstrates a difficult path to the diagnosis of GAVE syndrome, which was finally verified after 7 years of follow-up of a patient with severe, refractory to the therapy iron deficiency anemia, only when a typical endoscopic picture of vascular ectasias in the antrum of the stomach organized in radial bands – the “watermelon” stomach was formed. At the same time, even the use of modern endoscopic treatment methods was not effective.

Keywords: iron deficiency anemia, gastrointestinal bleeding, “watermelon” stomach, GAVE syndrome

For citation: Oganezova I.A., Bubyakina V.N., Petrenko V.V., Fil T.S., Bakulin I.G., Lapinskii I.V. «Watermelon» stomach: a rare cause of chronic iron deficiency anemia. Doctor.Ru. 2024;23(1):68–72. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-68-72

Железодефицитная анемия (ЖДА) – хроническое полиэтиологическое заболевание, развитие которого обусловлено дефицитом железа в организме вследствие нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь этого микроэлемента. По данным Всемирной организации здравоохранения, ЖДА имеется более чем у 2 млрд человек по всему миру, большинство из которых – женщины и дети. Согласно опубликованному масштабному исследованию глобального бремени болезней за период с 1990 по 2016 г., ЖДА является одной из пяти основных причин сокращения продолжительности активной жизни, а у женщин – первой причиной [1].

По данным Росстата, в Российской Федерации наблюдается высокая распространенность анемии: в 2020 г. заболевание было зарегистрировано у 1406,8 тыс. человек, впервые диагноз анемии установлен у 438,9 тыс. человек [2].

Среди регионов Российской Федерации наибольшая распространенность анемии на 100 тыс. населения в 2020 г. зафиксирована в Приволжском (1207,3), Сибирском (1089,1) и Уральском (1057,4) федеральных округах [2].

Наиболее часто с проблемой ЖДА в амбулаторной практике сталкиваются терапевты, врачи общей практики, гематологи и акушеры-гинекологи женских консультаций. Среди женщин с завершившейся беременностью анемией, по данным 2020 г., страдали 35,5 % [2]. Нередко ЖДА встречается и в практике врачей-гастроэнтерологов, поскольку практически любое эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может стать причиной хронической кровопотери и привести к развитию анемического синдрома [3].

Верификация этиологии хронических анемий нередко представляет значительную сложность, а значит, трудности возникают и при постановке верного диагноза и выборе эффективной терапии. В первую очередь это относится

к пациентам, имеющим одно или несколько заболеваний, объясняющих наличие анемии [4]. В таких ситуациях можно упустить еще одну, более редкую причину ЖДА, например, острую или хроническую кровопотерю из ангиоэктазий слизистой оболочки желудка.

Эктазия вен антрального отдела желудка (Gastric Antral Vascular Ectasia), или GAVE-синдром, впервые описана J.A. Rider и соавт. в 1953 г. как «эрозивный тип гастрита с выраженной вено-капиллярной эктазией» [5]. Заболевание также часто называют «арбузным» желудком («watermelon» stomach) из-за характерной эндоскопической картины. Современное описание «арбузного» желудка сделано M. Jabbari и соавт. в 1984 г. на примере трех пациентов с тяжелой, резистентной к терапии ЖДА, у которых при эндоскопическом исследовании выявили в антральном отделе желудка продольно расположенные «колонны» сосудов в слизистой оболочке [6]. Типичной локализацией ангиоэктазий считается антральный отдел желудка, однако в настоящее время описаны аналогичные изменения и в других отделах ЖКТ – в кардиальном отделе желудка, двенадцатиперстной, тощей и прямой кишке [7].

GAVE-синдром считается редким заболеванием, этиология и патогенез которого не до конца ясны. Обращает на себя внимание частая ассоциация GAVE-синдрома с системными заболеваниями соединительной ткани (системной склеродермией, синдромом Рейно), циррозом печени, хроническими болезнями почек, семейной средиземноморской лихорадкой [8]. В настоящее время основными механизмами формирования GAVE считают нарушения двигательной активности антрального отдела желудка, которые приводят к хронической травматизации слизистой и индуцируют последующую фибромышечную гиперплазию подслизистого слоя и дилатацию капилляров слизистой оболочки [9].

Основные клинические проявления GAVE-синдрома – хро-

ническая ЖДА или манифестное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Считается, что GAVE становится причиной примерно 4 % неварикозных кровотечений из верхних отделов ЖКТ [10]. Некоторые авторы отмечают, что GAVE является значимой причиной тяжелых кровопотерь у пожилых пациентов (преимущественно у женщин – до 71 %) [11]. В то же время истинная частота ЖКК, обусловленных GAVE, может быть выше. Недиагностированный GAVE-синдром как причину ЖКК можно найти в разделах «другие причины» (2–7 %), «неустановленные причины» (до 25 %) или среди сочетанных причин острых кровотечений (16–20 % от всех случаев) [12].

Диагностика GAVE основана на данных эндоскопии, подтвержденных результатами гистологического исследования. Эндоскопическая картина характеризуется патогномичным рисунком, представленным красными пятнами, которые организованы в полосы, радиально распространяющиеся от пилорического жома, – «арбузный» желудок, реже встречается диффузное поражение («сотовый» желудок, «honeycomb» stomach) [13].

Гистологическая картина GAVE характеризуется эктазией капиллярных сосудов слизистой оболочки, фокальным тромбозом, пролиферацией веретенообразных клеток (гиперплазией гладкомышечных клеток и миофибробластов) и фиброгиалинозом. Еще в 1989 г. J.H. Gilliam и соавт. предложили балльную систему гистологической диагностики GAVE, включающую два критерия: сосудистую эктазию и/или фибриновые тромбы в сочетании с пролиферацией веретенообразных клеток (Gilliam's score). Дополненная впоследствии третьим параметром – фиброгиалинозом, – она получила название GAVE score [7, 8, 13, 14].

Шкала GAVE с точностью до 80 % позволяет решать одну из наиболее важных диагностических задач – дифференцировать GAVE и портальную гастропатию, что особенно актуально для пациентов с

циррозом печени. По данным некоторых авторов, частота ассоциации GAVE с циррозом печени может достигать 30 %. Вместе с тем необходимость четкой идентификации этих состояний обусловлена различиями в терапевтических подходах [8, 10, 15].

Лечение GAVE-синдрома включает медикаментозную терапию, различные виды эндоскопического воздействия и хирургические вмешательства. Лекарственная терапия основана на применении октреотида, талидомида, транексамовой кислоты, эстроген-прогестероновых препаратов. Работы по изучению различных медикаментозных подходов продемонстрировали определенный эффект у отдельных категорий пациентов, но проводились на небольших выборках и не показали достаточную надежность и безопасность [16, 17].

Хирургическое лечение в виде резекции антрального отдела желудка в настоящее время не находит широкого применения в клинической практике. Хирургические методы используют только в случаях рефрактерности к другим способам лечения, так как они сопряжены с высокими показателями осложнений и летальности [18].

Основа современного подхода к лечению GAVE – методы эндоскопического воздействия. Обсуждаются возможности и преимущества и недостатки лазерной коагуляции, криотерапии, аргонплазменной коагуляции (АПК), радиочастотной абляции, склеротерапии, лигирования резиновыми кольцами, баллонной остановки кровотечений [19–22]. Показаны высокие эффективность и безопасность эндоскопического лечения с помощью АПК, что позволяет использовать ее в качестве терапии первой линии у пациентов с GAVE-синдромом, осложненным кровотечением. Однако, по данным ряда авторов, повторные ЖКК после процедуры наблюдаются в 35–78,9 % случаев [19, 20, 23].

В качестве иллюстрации вышеизложенного представим описание клинического случая.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 55 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России в июне 2019 г. с диагнозом хронической ЖДА для проведения углубленного обследования и уточнения этиологии анемического синдрома.

Из анамнеза известно, что снижение уровня гемоглобина до 80 г/л у нее впервые зафиксировано в 2012 г. При обследовании в 2013 г. выявлена язва луковицы двенадцатиперстной кишки и предположена связь анемии с рецидивирующими субклиническими кровотечениями язвенного генеза. После проведенного лечения язва зажила с исходом в рубцевание. На фоне терапии препаратами железа уровень гемоглобина был скорректирован до 100–110 г/л.

В последующие 1,5 года при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) неоднократно находили эрозии желудка, которые расценивались как поражение, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по поводу болевого синдрома, обусловленного двусторонним коксартрозом. В этот же период у пациентки обнаруживали положительную реакцию в кале на скрытую кровь (вне приема препаратов железа), однако клинически выраженные признаки кровотечения ни разу не зарегистрированы.

Уровень гемоглобина варьировал в пределах 80–100 г/л. Для уточнения причины рецидивирующей анемии в 2014 г. в плановом порядке выполнена видеокOLONOSКОПИЯ – патологических изменений не было.

У пациентки в 2014 г. также впервые обнаружено повышение концентрации креатинина сыворотки крови до 159 мкмоль/л, снизилась эффективность терапии препаратами железа – уровень гемоглобина не повышался более 90 г/л, сохранялся дефицит сывороточного железа. В 2015 г. пациентку обследовали в нефрологическом отделении, по результа-

там обследования установлен диагноз: Интерстициальный нефрит, НПВП-индуцированный. После подтверждения низкой концентрации эритропоэтина пациентка в течение нескольких лет получала препараты эритропоэтина с положительным эффектом (уровень гемоглобина повышался до 115 г/л).

В течение 2016 г. пациентка дважды была госпитализирована в стационар с прогрессирующей слабостью, ограничением физической активности, снижением работоспособности. Диагностирована анемия тяжелой степени с уровнем гемоглобина до 64–67 г/л, выполнялись гемотрансфузии, парентерально вводились препараты железа. В последующие 3 года продолжались плановая терапия эритропоэтином, курсовой прием препаратов железа, ингибиторов протонной помпы.

В 2019 г. из-за прогрессирующего снижения толерантности к физической нагрузке больная обратилась в приемное отделение стационара и после осмотра была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии.

На момент поступления предъявляла жалобы на одышку при бытовой физической нагрузке, общую слабость, быструю утомляемость, головокружение при резком изменении положения тела. При объективном обследовании состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы бледные, обычной влажности, тургор снижен. Периферических отеков нет. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, на верхушке сердца выслушивался функциональный систолический шум. Частота сердечных сокращений – 84 удара в минуту, артериальное давление – 105/65 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушивались.

Живот симметрично участвовал в акте дыхания, мягкий, безболезненный, патологические образования не пальпировались. Печень

перкуторно не увеличена, край расположен на уровне реберной дуги. Селезенка не пальпировалась.

При лабораторном обследовании получены следующие результаты: снижение уровня гемоглобина до 70 г/л (цветовой показатель – 0,63, гематокрит – 0,23 л/л), концентрация креатинина – 234 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 20 мл/мин/1,73 м², содержание железа – 3,7 мкмоль/л. В анализе кала – положительная реакция на скрытую кровь (иммунохроматографическое исследование).

При ЭГДС слизистая в антральном отделе желудка ярко очагово гиперемирована, отечна, контактно ранима, в данной зоне определялись эктазированные сосуды, организованные в радиальные полосы, распространявшиеся от привратника в антральный отдел (рис. 1). Пациентку перевели в хирургическое отделение стационара, где выполнена АПК ангиодисплазий антрального отдела желудка. На рисунке 2 представлена эндоскопическая картина антрального отдела желудка после выполнения процедуры.

В течение последующих 3 лет пациентка трижды госпитализировалась в клинику им. Петра Великого с анемическим синдромом тяжелой степени, рецидивами ЖКК (январь 2020 г., июль 2022 г., февраль 2023 г.), выполнялись АПК и эндоскопическая остановка кровотечения, проводились консервативная терапия GAVE транексамовой кислотой, повторные гемотрансфузии.

В марте 2023 г. больная госпитализирована с нарастающими клиническими проявлениями анемического синдрома (одышкой, слабостью, головокружением). В анализах крови анемия тяжелой степени без признаков микроцитоза: уровень гемоглобина – 44 г/л, эритроциты – $1,36 \times 10^9$, гематокрит – 0,13 л/л, MCV – 95,2 фл, MCH – 32,8 пг.

В период с 14 по 28 марта 2023 г., несмотря на проводимую терапию, в т.ч. гемотрансфузии, сохранялась анемия тяжелой степени. Было

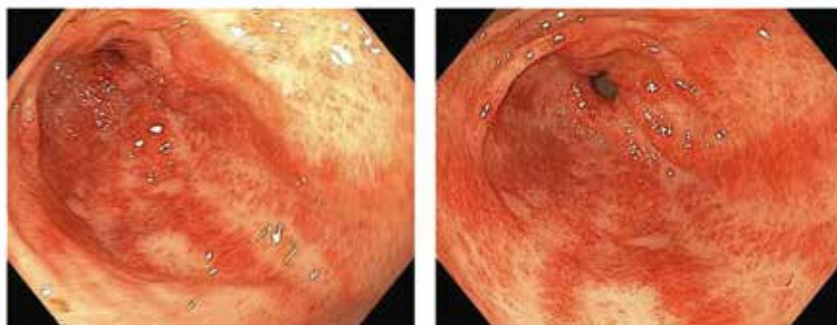


Рисунок 1. Эндоскопическая картина антрального отдела желудка пациентки К. при первичном обследовании. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов



Рисунок 2. Эндоскопическая картина у пациентки К. после аргонплазменной коагуляции



Рисунок 3. Видеоколоноскопия пациентки К. Ангиоэктазии слизистой сигмовидной кишки

принято решение о проведении оперативного вмешательства, и 29.03.2023 г. выполнена операция – дистальная резекция 2/3 желудка по Бильрот II в модификации Гофмейстера – Финстерера. В операционном материале в середине резецированного фрагмента – язвенный дефект $1,5 \times 0,9$ см с неровными краями, со свертками крови, глубиной до подслизистой основы, в 3 см от язвы слизистая с точечными кровоизлияниями на площади $4,0 \times 2,5$ см. Гистологическое исследование показало фиброзно-мышечную гипертрофию, полнокров-

ные сосуды капиллярного типа с гиалинозом, хроническую язву желудка.

В послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось тяжелым, возникли рецидивы ЖКК, в том числе кишечное кровотечение (стул со сгустками крови). При видеоколоноскопии сосудистый рисунок левой половины толстой кишки изменен, местами с расширенными сосудами, с множественными внутрислизистыми геморрагиями, слизистая ранима, отечна, с единичными белыми рубцами (рис. 3), согласно гисто-

логическому исследованию, фиброз стромы, умеренная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация.

В дальнейшем на фоне общего тяжелого состояния появились и стали нарастать признаки системного воспаления, синдрома диссеминированного сосудистого свертывания, почечного поражения (снижение СКФ до 18 мл/мин), дыхательной недостаточности (на фоне двусторонней гиповентиляционной пневмонии), что привело к летальному исходу, несмотря на проводимую терапию.

Заключение

Эктазия вен антрального отдела желудка (GAVE-синдром) – редкая, но клинически значимая причина ЖКК из верхних отделов ЖКТ. GAVE-синдром может протекать бессимптомно или сопровождаться клинической картиной анемии или явного кровотечения.

В отношении ЖДА в реальной клинической практике в силу разных причин не учитываются возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может

привнести определенные сложности в процесс дифференциальной диагностики и лечения.

Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует сложный путь к диагнозу GAVE-синдрома, который был окончательно верифицирован спустя 7 лет наблюдения за пациенткой с тяжелой, рефрактерной к терапии ЖДА, только когда сформировалась типичная эндоскопическая картина ангиоэктазий в антральном отделе желудка, организованных в радиальные полосы, – «арбузный» желудок. Итак, процесс установления правильного диагноза длителен, а выбор оптимальной тактики лечения остается сложной задачей. Эндоскопическое лечение с использованием АПК считается терапией первой линии у пациентов с GAVE-синдромом, однако большинство авторов подтверждают высокую частоту рецидивов ЖКК после выполнения процедуры. У нашей пациентки мы наблюдали рецидивирующие ЖКК, несмотря на повторные эндоскопические вме-

шательства. Вероятно, подобная рефрактерность может быть обусловлена выраженной фиброзно-мышечной гипертрофией и гиалинозом сосудов слизистой оболочки.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Оганезова И.А., Бубякина В.Н., Петренко В.В., Филь Т.С., Лапинский И.В. – обследование и лечение пациентки, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Бакулин И.Г. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Этическое утверждение

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентки.

Список литературы:

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
2. Драпкина О.М., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Виноградова М.А. и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: практическое руководство. М.; 2022. 88 с. Drapkina O.M., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Vinogradova M.A. et al. Management of patients with iron deficiency anemia at the stage of primary health care: a practical guide. М.; 2022. 88 p. (in Russian). DOI: 10.15829/ROPNIZ-zda-2022
3. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Никоненко В.А., Самойлов Д.В. Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога и хирурга: актуальные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):71–7. Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Nikonenko V.A., Samoilov D.V. Iron deficiency anemia in the practice of a gastroenterologist and surgeon: current aspects of diagnostics and treatment. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):71–7. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200357
4. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944
5. Rider J.A., Klotz A.P., Kirsner J.B. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology*. 1953;24(1):118–23. DOI: 10.1016/S0016-5085(53)80070-3
6. Jabbari M., Cherry R., Lough J.O., Daly D.S. et al. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology*. 1984;87(5):1165–70.
7. Alkhormi A.M., Memon M.Y., Alqarawi A. Gastric antral vascular ectasia: a case report and literature review. *J. Transl. Int. Med*. 2018;6(1):47–51. DOI: 10.2478/jtim-2018-0010
8. Fortuna L., Bottari A., Bisogni D., Coratti F. et al. Gastric antral vascular ectasia (GAVE) a case report, review of the literature and update of techniques. *Int. J. Surg. Case Rep*. 2022;98:107474. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107474
9. Hsu W.H., Wang Y.K., Hsieh M.S., Kuo F.C. et al. Insights into the management of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach). *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2018;11. DOI: 10.1177/1756283X17747471
10. Aryan M., Jariwala R., Alkurdi B., Peter S. et al. The misclassification of gastric antral vascular ectasia. *J. Clin. Transl. Res*. 2022;8(3):218–23. DOI: 10.18053/jctres.08.202203.008
11. Nguyen H., Le C., Nguyen H. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) – an enigmatic and often-overlooked cause of gastrointestinal bleeding in the elderly. *Perm. J*. 2009;13(4):46–9. DOI: 10.7812/tpp/09-055
12. Gralnek I.M., Dumonceau J.M., Kuipers E.J., Lanis A. et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1–46. DOI: 10.1055/s-0034-1393172

13. Fuccio L., Mussetto A., Laterza L., Eusebi L.H. et al. Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2013;5(1):6–13. DOI: 10.4253/wjge.v5.i1.6
14. Gilliam J.H. 3rd, Geisinger K.R., Wu W.C., Weidner N. et al. Endoscopic biopsy is diagnostic in gastric antral vascular ectasia. The “watermelon stomach”. *Dig. Dis. Sci.* 1989;34(6):885–8. DOI: 10.1007/BF01540274
15. Олевская Е.Р., Тарасов А.Н. Эктазия вен антрального отдела желудка. *Клиническая медицина.* 2016;94(9):693–6. Olevskaya E.R., Tarasov A.N. Venous ectasia of gastric antrum. *Clinical Medicine.* 2016;94(9):693–6. (in Russian). DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-693-696
16. Peng M., Guo X., Yi F., Romeiro F.G. et al. Pharmacotherapy for the treatment of gastric antral vascular ectasia: a narrative review. *Adv. Ther.* 2021;38(10):5065–77. DOI: 10.1007/s12325-021-01912-6
17. Aveiro M., Rodrigues T., Rabadão T., Ferreira F. et al. The use of thalidomide in severe refractory anaemia due to gastric antral vascular ectasia (GAVE) in cirrhosis? *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020;7(12):002099. DOI: 10.12890/2020_002099
18. Kichloo A., Solanki D., Singh J., Dahiya D.S. et al. Gastric antral vascular ectasia: trends of hospitalizations, biodemographic characteristics, and outcomes with watermelon stomach. *Gastroenterology Res.* 2021;14(2):104–11. DOI: 10.14740/gr1380
19. Олевская Е.Р., Тарасов А.Н. Использование различных эндоскопических технологий в лечении GAVE-синдрома. *Эндоскопическая хирургия.* 2016;2:42–44. Olevskaya E.R., Tarasov A.N. Application of various endoscopic techniques in the treatment of GAVE-syndrome. *Endoscopic Surgery.* 2016;2:42–4. (in Russian). DOI: 10.17116/endoskop201622242-44
20. Zepeda-Gómez S. Endoscopic treatment for gastric antral vascular ectasia: current options. *GE Port. J. Gastroenterol.* 2017;24(4): 176–82. DOI: 10.1159/000453271
21. Tantau M., Crisan D. Is endoscopic band ligation the gold standard for gastric antral vascular ectasia? *Endosc. Int. Open.* 2019;7(12):E1630–1. DOI: 10.1055/a-1006-2763
22. Senzolo M., Realdon S., Zanetto A., Simoncin B. et al. Endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of severe gastric antral vascular ectasia in patients with cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;33(11):1414–19. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001889
23. Kwon H.J., Lee S.H., Cho J.H. Influences of etiology and endoscopic appearance on the long-term outcomes of gastric antral vascular ectasia. *World J. Clin. Cases.* 2022;10(18):6050–9. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i18.6050

Об авторах

Оганезова Инна Андреевна/Oganezova, I.A. – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, д.м.н., профессор. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 4981-9153. <https://orcid.org/0000-0003-0844-4469>. E-mail: oganezova@rambler.ru

Бубякина Валерия Николаевна/Bubyakina, V.N. – к.м.н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 3921-0602. E-mail: Valeriya.Bubyakina@szgmu.ru

Петренко Валентин Валерьевич/Petrenko, V.V. – к.м.н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 5462-4229. E-mail: Valentin.Petrenko@szgmu.ru

Филь Татьяна Сергеевна/Fil, T.S. – к.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением клиники имени Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 8040-8116. <https://orcid.org/0000-0002-2859-4942>. E-mail: Tatyana.Fil@szgmu.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич/Bakulin, I.G. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 5283-2032. <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Лапинский Игорь Вадимович/Lapinskii, I.V. – к.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 4531-2349. <https://orcid.org/0000-0002-1998-4084>. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2024;23(1):68–72

Клиническая эффективность «Антраль» в комплексной терапии первичного билиарного холангита

Е.Ш. Базаргалиев, Х.И. Кудабаяева, С.С. Рысмаганбетов, Ш.С. Қанназарова

Актуальность: Впервые клинические признаки первичного билиарного холангита (ПБХ) были описаны еще в 1851 г., а активное изучение данной патологии началось после ее включения в номенклатуру заболеваний гепатобилиарной системы под термином «первичный билиарный цирроз» в 1949 г. [1, 2]. Первичный билиарный холангит (ПБХ) ранее обозначался термином «первичный билиарный цирроз». Однако в 2014 и 2015 гг. Европейская ассоциация исследования печени (EASL) и Американская ассоциация исследования печени (AASLD) одобрили изменение названия с «первичного билиарного цирроза» на «первичный билиарный холангит» [3, 4].

Согласно определению Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL, 2017 г.), ПБХ – это хроническое аутоиммунное холестатическое заболевание, преимущественно поражающее женщин среднего возраста, склонное к прогрессирующему течению вплоть до развития цирроза печени. Характерным диагностическим признаком ПБХ является сочетание повышенного уровня биохимических маркеров холестаза с наличием антимитохондриальных антител (АМА-M2) и/или специфичных антинуклеарных антител (АНА) в сыворотке крови [5].

Общая распространенность и заболеваемость ПБХ широко варьируют в зависимости от географического региона. На основании данных опубликованных исследований регионами с самой высокой распространенностью ПБХ являются Северная Европа и Северная Америка (28,3–46,5 на 100000 населения). Намного ниже она в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 11,87 на 100000 населения. За последние годы отмечается увеличение общей распространенности и заболеваемости с незначительным сглаживанием половых различий, что, возможно, связано с достижениями в области стратегии диагностического поиска [6,7].

В настоящее время во многих регионах мира отмечается тенденция к росту распространенности ПБХ, особенно четко прослеживаемая в развитых странах [8, 9].

В Республике Казахстан официальные статистические данные по первичному билиарному холангиту отсутствуют. Поскольку часть пациентов не отвечает на консервативную терапию, первичный билиарный холангит остается на лидирующих позициях как причина трансплантации печени. В Казахстане ПБХ занимает 2 место по частоте заболеваний печени у реципиентов, которым проведена трансплантация печени [10].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность терапии с применением гепатопротектора Антраль (антраниловая кислота, Код АТХ А05ВА) в составе комплексной терапии первичного билиарного холангита.

Материалы и методы

Дизайн исследования: случай-контроль, открытое проспективное исследование, в которое включено 56 пациентов с верифицированным диагнозом ПБХ I–III стадии согласно Клиническому протоколу EASL (2017) [5].

Диагноз ПБХ выставлялся при наличии 2 или 3 следующих критериев:

- 1) постоянное повышение холестатических ферментов;
- 2) обнаружение АМА-M₂;

3) типичная гистология печени.

Положительный результат АМА и повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) являются достаточными для верификации диагноза ПБХ, учитывая высокую чувствительность и специфичность АМА в диагностике ПБХ, а биопсия печени во многих случаях не является обязательной. Гистологическое исследование требуется проводить в атипичных случаях, в том числе при подозрительном АМА-отрицательном ПБХ и при сочетании аутоиммунного гепатита с ПБХ [11–14].

Все пациенты разделены на две рандомизированные группы (табл. 1). I группа – 30 пациентов, которым в качестве дополнительной составляющей стандартной терапии ПБХ (УДХК в суточной

дозе 1000 мг) назначался Антраль в суточной дозе 600 мг (ПАО «Фармак», Украина, г. Киев). Препарат Антраль назначался согласно инструкции применения на 4 недели с перерывом 4 недели, таким образом пациенты получали в течение 3-х месяцев 2 курса продолжительностью в 4 недели. II группа – 26 пациентов, которые принимали стандартную терапию УДХК в суточной дозе 1000 мг.

Все пациенты прошли обследование, включающее динамическое наблюдение за общеклиническими и лабораторно-инструментальными показателями. Перед началом лечения собиралась информация, включая их демографические данные (пол, возраст, масса тела, рост), анамнез заболевания и результаты первичного медицинского осмо-

тра. Кроме того, проводился физикальный осмотр с оценкой соответствия критериям включения/исключения, определенных для данного исследования. В исследование были включены пациенты с положительным результатом на АМА-M₂.

Эффективность и безопасность терапии с применением гепатопротектора Антраль в дозировке 600 мг/сут в рамках комплексной терапии первичного билиарного холангита оценивались по изменениям биохимических показателей через 3 месяца от начала лечения.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен независимым локальным Комитетом по биоэтике.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics для Windows версия 25. Количественные данные были выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана и диапазон. Тест Шапиро-Уилка и тест Колмогорова-Смирнова использовались для оценки нормального или ненормального распределения данных. Уровень статистической достоверности принимался $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У обеих групп пациентов применение комплексной терапии привело к регрессии клинических, лабораторных и инструментальных признаков первичного билиарного холангита. Тем не менее, использование препарата Антраль в рамках комплексной терапии ускорило устранение синдрома желтухи и кожного зуда в короткие сроки ($6,2 \pm 2,1$ дней) по сравнению с пациентами другой группы ($12,2 \pm 1,8$ дней) ($p < 0,05$).

Анализ результатов биохимических исследований через 3 месяца после начала терапии в обеих группах показал снижение уровней активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а так-

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных лиц

Показатели	I группа (n=30)	II группа (n=26)
Пол, n (%)		
Женский	25 (83,3)	21 (80,8)
Мужской	5 (16,7)	5 (19,2)
Средний возраст, лет	46,3 \pm 5,6	48,6 \pm 7,4
Средняя продолжительность заболевания, годы	5,2 \pm 1,1	4,8 \pm 1,3

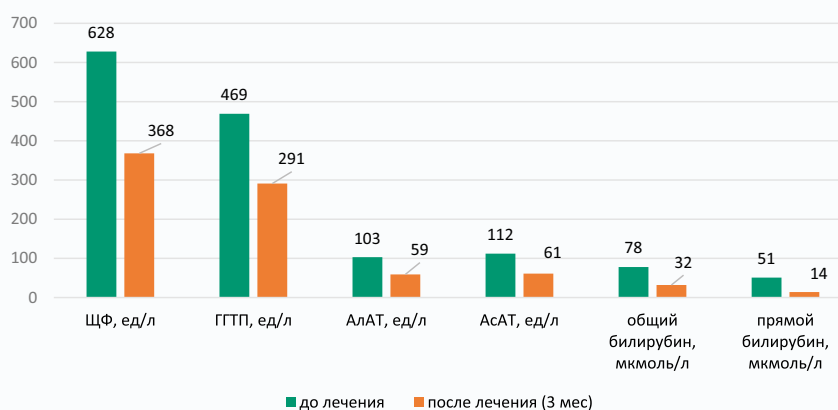


Рисунок 1. Динамика биохимических показателей на фоне применения Антраль+УДХК в течение 3-х месяцев

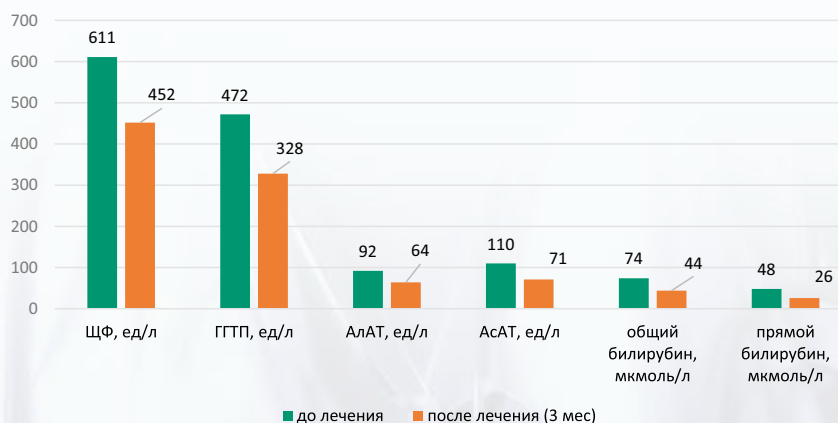


Рисунок 2. Динамика биохимических показателей на фоне применения стандартной терапии УДХК в течение 3-х месяцев

же уровней щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина и его прямой фракции по сравнению с исходными значениями. Однако значимое статистическое снижение основных биохимических показателей холестаза (ЩФ, ГГТП, общего билирубина за счет прямой фракции) было зарегистрировано в первой группе, что представлено на рисунке 1.

Изменение биохимических показателей после трехмесячного курса приема препарата Антраль в суточной дозе 600 мг демонстрирует статистически достоверное снижение уровней ЩФ, ГГТП и общего билирубина за счет его прямой фракции ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами второй группы.

Результаты биохимических исследований, проведенных через 3 месяца после начала приема стан-

дартной терапии у пациентов с первичным билиарным холангитом УДХК в суточной дозе 1000 мг, показали снижение уровней активности АЛТ и АСТ, а также уровней ЩФ, ГГТП, общего билирубина и его прямой фракции по сравнению с исходными значениями. Однако статистически достоверное снижение было обнаружено только в одном из биохимических показателей – ЩФ ($p < 0,05$). В отношении других показателей синдрома холестаза (ГГТП, общего билирубина за счет прямой фракции) статисти-

чески достоверных различий между пациентами первой и второй групп не выявлено, как показано на рисунке 2.

Выводы

Использование препарата Антраль в комплексной терапии первичного билиарного холангита способствует улучшению клинического течения заболевания и приводит к значимому снижению уровня основных биохимических показателей синдрома холестаза при первичном билиарном холан-

гите: ЩФ, ГГТП, общего и прямого билирубина.

Таким образом, препарат Антраль следует рекомендовать для использования в комплексных схемах терапии первичного билиарного холангита. Совместное применение Антраля и стандартной терапии (УДХК) в комплексной схеме лечения первичного билиарного холангита оказывается более эффективным, чем применение только стандартной терапии УДХК.

Список литературы:

1. Atsushi Tanaka, Current understanding of primary biliary cholangitis. Clinical and molecular hepatology. doi.org/10.3350/cmh.2020.0028 Review 2020 Dec 3.
2. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K., et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. Dig Liver Dis 2015;47:924-926.
3. Podda M., Selmi C., Lleo A., Moroni L., Invernizzi P. The limitations and hidden gems of the epidemiology of primary biliary cirrhosis. J Autoimmun 2013; 46:81-87. doi: 10.1016/j.jaut.2013.06.015.
4. Poordad F. Diagnosis, treatment, and monitoring of patients with primary biliary cholangitis. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2016;12:561-564.
5. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines. The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017; 67(1): 145-172, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
6. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the study of liver diseases. Hepatology 2022; 75(4): 1012-1013, <https://doi.org/10.1002/hep.32117>.
7. Gazda J., Drazilova S., Janicko M., Jarcuska P. The epidemiology of primary biliary cholangitis in European countries: a systematic review and meta-analysis. Can J Gastroenterol Hepatol 2021; 2021: 9151525, <https://doi.org/10.1155/2021/9151525>.
8. McNally R.J., James P.W., Ducker S., Norman P.D., James O.F. No rise in incidence but geographical heterogeneity in the occurrence of primary biliary cirrhosis in North East England. Am J Epidemiol 2014;179:492-498. doi: 10.1093/aje/kwt308
9. Boonstra K., Kunst A.E., Stadhouders P.H., Tuynman H.A., Poen A.C., van Nieuwkerk K.M., et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. Liver Int 2014;34:e31-e38. doi: 10.1111/liv.12434.
10. Ilyassova B.S., Yenin Ye.A., Baymakhanov B.B., Doskhanov M.O. Clinico-Morphological Diagnostic Of Liver Diseases After Liver Transplantation // J. Experimental and Clinical Transplantation. – 2018. – Vol. 16, Suppl 2. – P. 89-93
11. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. Clin Mol Hepatol 2021; 27(1): 1-21, <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0028>.
12. Tang R., Wei Y., Li Y., Chen W., Chen H., Wang Q., et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. Gut 2018; 67:534-541
13. Working Subgroup for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis: the intractable hepatobiliary disease study group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Hepatol Res 2014;44 Suppl S1:71-90
14. Galoosian A., Hanlon C., Zhang J., Holt E.W., Yimam K.K. Clinical updates in primary biliary cholangitis: Trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches. J Clin Transl Hepatol 2020;8(1):49-60. doi: 10.14218/JCTH.2019.00049.

Информация об авторах:

1. Базаргалиев Ерлан Шаймерденович, к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель кафедры внутренних болезней №1, ЗКМУ им. Марата Оспанова;
2. Кудабаяева Хатимия Ильясовна, к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, ЗКМУ им. Марата Оспанова;
3. Рысмаганбетов Сагындык Сансызбаевич, ассистент

кафедры внутренних болезней №1, ЗКМУ им. Марата Оспанова;

4. Қанназарова Шолпан Серікқызы, врач гастроэнтеролог Актюбинского медицинского центра «AktobeMedicalCenter».

Для контактов: Базаргалиев Ерлан Шаймерденович, e-mail: erlan_73@inbox.ru

Антраль

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Антраль, 0,2 г, таблетки, покрытые оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Антраль

2.2. Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – антраль в пересчете на сухое вещество – 0,2 г.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

состав оболочки: Opadry II 85 G25557 red: кармоизин алюминиевый лак (E 122), FD&C голубой #2 алюминиевый лак (E 132).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой темно-красного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

В составе комплексной терапии:

- острые и хронические гепатиты различной этиологии (вирусные, алкогольные, медикаментозные, токсические);
- жировая дистрофия и цирроз печени;
- воспалительные заболевания желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы;
- постхолецистэктомический синдром (после удаления желчного пузыря);
- профилактика заболеваний печени вследствие негативного воздействия токсинов различной этиологии: лекарственные средства, химиотерапия, лучевая терапия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Антраль назначают взрослым внутрь после еды 3 раза в день, запивая достаточным количеством воды:

- для лечения и профилактики заболеваний гепатобилиарной системы по 200 мг (1 таблетка) на прием;
- при циррозе печени: в первую неделю лечения – по 400 мг (2 таблетки) на прием, затем 2-3 недели – по 200 мг (1 таблетка) на прием.

Продолжительность лечения зависит от характера и тяжести болезни. Средний курс лечения составляет 3-4 недели.

Курс лечения следует повторить через 3-4 недели.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в пункте 6.1;
- нарушение выделительной функции почек;
- беременность и период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В связи с наличием красителей (E 122) и (E 132), которые входят в состав вспомогательных веществ, препарат Антраль противопоказан для применения у детей и подростков до 18 лет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антраль хорошо совместим с антибактериальными, детоксицирующими, желчегонными, витаминными препаратами, что позволяет его включить в комплексы лечебной терапии. При одновременном применении пациентами с циррозом печени Антраль не влияет на активность стероидных и цитостатических препаратов; допускается уменьшение (до 50-70 %) ранее употребляемой дозы стероидов без дальнейшего снижения эффективности лечения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

В связи с ограниченным опытом применения препарат не рекомендуется назначать в период беременности или кормления грудью.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Данных относительно влияния нет, однако водителям и операторам сложных механизмов следует учитывать вероятность развития головокружения.

4.8. Нежелательные реакции

В единичных случаях:

- слабость, головокружение, диспепсические явления, тошнота, боль в животе, диарея, которые проходят после отмены препарата;
- аллергические реакции, в том числе кожные высыпания, крапивница, ангионевротический отек, покраснение и зуд кожи.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы: усиление нежелательных реакций.

Лечение: следует провести промывание желудка и (в случае необходимости) провести симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Препараты для лечения заболеваний печени, липотропные препараты. Препараты для лечения заболеваний печени.

Код АТХ A05BA

Антраль относится к группе гепатопротекторных препаратов. Гепатопротекторное действие Антраля определяется антиоксидантным, мембраностабилизирующим и противовоспалительным эффектами. Механизм антиоксидантного действия препарата обусловлен свойствами как алюминия, входящего в его состав, так и N-фенилантралиновой кислоты. Антраль препятствует накоплению гидроперекисей липидов, нейтрализует свободные радикалы в крови и тканях, активирует эндогенную антиоксидантную систему организма. Препарат уменьшает степень поражения ядерных компонентов гепатоцитов и купферовских клеток, стимулируются репаративные процессы в печени. Применение Антраля способствует восстановлению гликогенсинтетической, белоксинтетической и липотропной функции печени, стимулирует процессы тканевого дыхания за счет активации системы цитохромов, что ведет к нормализации энергообеспечения и функционирования монооксигеназных систем гепатоцитов и повышению антитоксической функции печени.

Механизм противовоспалительного действия Антраля основан как на способности препарата ингибировать циклооксигеназу, уменьшая синтез простагландинов и других медиаторов воспаления, так и на угнетении процессов свободно-радикального окисления и усиления процессов нейтрализации свободных радикалов. При этом снижается проницаемость клеточных мембран, уменьшается выраженность цитолитического синдрома и предотвращается деструкция гепатоцитов. Развитию воспалительного процесса препятствует также способность препарата стабилизировать мембраны лизосомальных ферментов, уменьшать образование АТФ и миграцию клеток в очаг воспаления, тормозить дегрануляцию базофильных гранулоцитов.

Эффективен в лечении острых и хронических гепатитов различного генеза, циррозов печени, способствует уменьшению астеновегетативных нарушений, улучшает аппетит, сон, уменьшает диспепсические явления. При курсовом применении препарат нормализует содержание билирубина, γ -глобулинов, холестерина в крови, протромбиновый индекс, активность трансаминаз (АлАТ и АсАТ) и щелочной фосфатазы. По результатам доклинических исследований установлено, что Антраль в условиях острого, подострого и хронического повреждений печени различными ксенобиотиками и их комбинациями способствует ослаблению последствий воздействия гепатотоксинов, активизации репаративных процессов в гепатоцитах и практической нормализации показателей структурно-функционального состояния печени. Антраль не нарушает функции органов и систем организма, у препарата отсутствуют кумулятивные свойства, иммунотоксическое, аллергенное, ulcerогенное, эмбриотоксическое, тератогенное действие.

5.2. Фармакокинетические свойства

Максимальное накопление препарата в крови отмечается через 3-4 часа, период полувыведения – 4-5 часов. Препарат выводится с мочой и калом.

5.3. Данные доклинической безопасности

По данным исследований, препарат Антраль является малотоксическим препаратом, не оказывает местнораздражающего и аллергизирующего действия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Магния карбонат тяжелый
Крахмал картофельный
Кросповидон XL 10 (Polyplasdone XL 10)
Целлюлоза микрокристаллическая 101
Повидон К 29/32
Полисорбат-80 (твин-80)
Кремния диоксид коллоидный безводный

Кальция стеарат

состав оболочки: Opadry II 85 G18490 white: поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, тальк, лецитин, титана диоксид (Е 171), Opadry II 85 G25557 red: кармоизин алюминиевый лак (Е 122), FD&C голубой #2 алюминиевый лак (Е 132), железа (III) оксид красный (Е 172), титана диоксид (Е 171), лецитин, полиэтиленгликоль, тальк, поливиниловый спирт.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной светозащитной цветной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

6.7. Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.
Тел.: +38 (044) 496 87 87,
адрес электронной почты: info@farmak.ua

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство АО «Фармак» в Республике Казахстан
Республика Казахстан, г. Алматы, индекс 050051,
ул. Фонвизина, 22.

Тел.: +7 (771) 765 43 94,

электронный адрес: phv@farmak.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5N№015726

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 17 марта 2010 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 18 июня 2020 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>



Ишемия мозга, а что за этим? Вопросы диагностики и лечения

28 февраля – 1 марта в Алматы (Казахстан) состоялся III-й Центрально-Азиатский Неврологический Форум «Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрореабилитологии», посвященный 95-летию Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова (КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова) и ставший платформой для обсуждения современных клинических рекомендаций в неврологии и нейросоматике, новых технологий диагностики, лечения и реабилитации в неврологии, вопросов междисциплинарного взаимодействия в оценке коморбидных состояний, постковидных состояний в неврологии, и направления диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний. В фокусе внимания специалистов оказались достижения отечественной и зарубежной науки в лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы.

Актуальным аспектам повышения эффективности диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с ишемией мозга был посвящен доклад **Карпова Сергея Михайловича**, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Ставропольского ГМУ, главного невролога СКФО, члена Президиума ЕАННН.

Свой доклад Сергей Михайлович начал с актуальности изучения проблем ишемии мозга и актуальности нейропротекции. С защитой мозга при ишемическом инсульте специалисты уже разобрались в значительной степени, а проблема хронической ишемии мозга (ХИМ) еще требует обсуждения. Головной мозг в среднем весит примерно 1320 г. Для его нормального функционирования минутный кровоток должен составлять не менее 50 мл крови на 100 г мозгового вещества, то есть 650 мл в минуту, 39 литров в час, в сутки получается 936 литров, почти тонна. Это колоссальный объем крови, который проходит через наш головной мозг, и при снижении хотя бы на 25 % развивается крайне проблемная ситуация, связанная с нарушениями в работе головного мозга, а значит, и с нашим сознанием, и когнитивными возможностями (мыслить, запоминать и пр.). Нервная система требует потребления большого объема энергии, масса головного мозга составляет 2 % от массы тела, а потребляет практически 25 % всей энергии нашего организма, которую надо где-то взять. Метаболизм головного мозга в 7,5 раз выше, чем у других тканей, не связанных с нервной системой.

Основные аспекты метаболизма мозга включают в себя:

1. *Энергетический обмен.* Основной источник энергии – глюкоза. Мозг использует около 120 г глюкозы в день. При недостатке глюкозы (например, при голодании) мозг может использовать кетоновые тела. В головном мозге запас глюкозы находится преимущественно в глиальных клетках, составляя примерно 10 % от общего запаса организма. Именно глиальные клетки (нейроглия) выполняют функции обслуживания, которая необходима нейронам для адекватного функционирования. Без них невозможно обойтись, «короля делает свита». Нейроны не могут хранить в себе большие запасы глюкозы и гликогена. Нейроны – это метаболическая машина, которая непрерывно работает, формирует метаболизм, синтезирует медиаторы, фрагменты своих мембран, чтобы создавать и разрушать синапсы.

Даже во время сна головной мозг потребляет 10 % всей энергии, а работающий мозг – 25 %. Максимальный объем потребления происходит в префронтальной извилине, латеральной лобной доле, зрительной коре. Здесь наиболее интенсивно происходят метаболические процессы.

В результате анаэробного гликолиза образуется лактат. Сергей Михайлович подчеркнул, что цикл превращения лимонной кислоты в живых клетках (цикл трикарбоновых кислот) был открыт и изучен немецким биохимиком Хансом Адольфом Кребсом, за эту работу он (совместно с Ф. Липманом) был удостоен Нобелевской премии (1953 год).

В головном мозге основным источником L-лактата является гликолиз в астроцитах из глюкозы, гликогена и

лактата в крови. В астроцитах глюкоза может непосредственно превращаться в L-лактат в процессе гликолиза или накапливаться в виде гликогена. В мозге гликоген почти полностью локализуется в астроцитах. По мере усиления активности нейронов гликоген в астроцитах мобилизуется для снабжения нейронов в случае, если глюкоза в нейронах не удовлетворяет энергетические потребности.

Канонические функции L-лактата включают в себя обучение и память, кровоснабжение головного мозга, нейрогенез и микроангиогенез головного мозга, энергетический обмен, активность нейронов и нейропротекцию.

Особая потребность мозга в кислороде – отсутствие значительного анаэробного метаболизма. Тела нейронов могут существовать без кислорода в течение 5-6 минут, а глиальные клетки – до 100 мин. В это время тканевые клетки получают энергию за счет процессов анаэробного метаболизма, что означает освобождение энергии путем частичного распада глюкозы и гликогена, но без связывания их с кислородом.

L-лактат не только поддерживает энергетические потребности самих астроцитов, но и активность нейронов, обеспечивая их АТФ. Кроме того, L-лактат крови может проникать через ГЭБ в мозг с помощью переносчика монокарбоксилатов 1 (MCE1) в некоторых условиях, таких как интенсивные нагрузки или потребление ферментированных или содержащих клетчатку продуктов.

2. *Нейротрансмиттеры.* Синтез и распад нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин, ГАМК, глутамат) требуют энергии и специфических

ферментов. Баланс между возбуждающими и тормозными нейротрансмиттерами критичен для нормальной работы мозга.

3. *Окислительный стресс.* В тканях, где много кислорода, обязательно будет идти процесс окисления. Под влиянием окислительного стресса нарушается функционирование тканей и даже органов.

Мозг уязвим к окислительному стрессу из-за высокого потребления кислорода и наличия липидов. Антиоксидантные системы (глутатион, витамины С и Е) защищают мозг от повреждений.

При ишемии (как острой, так и хронической) происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу. Окислительный стресс запускает ишемический каскад, приводящий к апоптозу («клеточной гибели»).

И здесь определяется важная цель нейропротекции – снижение окислительных процессов, помощь нейронам, защита их от этого каскада, который, как при острой, так и при хронической ишемии, приводит к необратимому повреждению нервной ткани.

4. *Кровоснабжение.* Мозг требует постоянного притока кислорода и питательных веществ, что осуществляется посредством нормального процесса кровоснабжения. Его нарушение, в том числе на уровне микроциркуляторного русла, может приводить к тяжелым непоправимым последствиям.

5. *Пластичность и регенерация.* Нейропластичность – это способность мозга адаптироваться к обстоятельствам, создавая новые нейронные связи или перенастраивая уже имеющиеся. Эти процессы требуют энергии и синтеза новых белков. Нейрогенез (образование новых нейронов) происходит в ограниченных областях мозга.

6. *Роль митохондрий.* Митохондрии обеспечивают АТФ для энергозатратных процессов. Дисфункция митохондрий связана с нейродегенеративными заболеваниями.

7. *Влияние питания.* Омега-3 жирные кислоты, антиоксиданты и

витамины группы В поддерживают здоровье мозга. Дефицит питательных веществ и окислительный стресс резко снижают когнитивные функции.

Нейроглия (термин ввел в 1846 году Рудольф Вирхов). Глиальные клетки составляет около 40 % объема ЦНС. По последним исследованиям, количество глиальных клеток (глиоцитов) в мозге примерно такое же, как и нейронов.

Нейроглия выполняет опорную, трофическую, секреторную, разграничительную (шванновские клетки), защитную функции, функцию обучения нейронов, а также играет важную роль в процессах памяти. Состоит из макро- и микроглии.

Макроглия – производная глиобластов, которая включает ряд клеток.

Олигодендроциты – полигональные крупные клетки, имеющие 1-5 слабо ветвящихся отростков, в зависимости от их расположения.

Эпендимальные (эпендимоциты) клетки – напоминают однослойный эпителий, лежат на базальной мембране и имеют кубическую или призматическую форму. Функции эпендимальных клеток:

- **Опорная функция:** обеспечение структурной поддержки и целостность ткани.
- **Разграничительная функция.** Плотные соединения между эпендимальными клетками создают барьер – гематоэнцефалический, который регулирует обмен веществ между кровеносными сосудами и мозговой тканью.
- **Секреторная функция:** участие в образовании и регуляции состава цереброспинальной жидкости.
- **Функция ниши стволовых клеток:** служат источником стволовых клеток в ЦНС, способствуя нейрогенезу и процессам восстановления.

Астроциты – небольшие клетки, имеющие многочисленные ветвящиеся отростки. Различают протоплазматические и волокнистые астроциты. Протоплазматические астроциты содержатся в сером веществе, отростки их усиленно ветвятся и образуют

множество глиальных мембран. Волокнистые астроциты расположены преимущественно в белом веществе, морфологически отличаются наличием слабо ветвящихся отростков.

Разные функции нейронов и астроцитов определяют и разные пути использования энергетических ресурсов этими клетками. Глюкозо-6-фосфат, образующийся из глюкозы, нейронами по большей части направляется в цепь метаболических превращений пентозофосфатного пути (ПФП) – альтернативного пути окисления глюкозы, а в астроцитах вовлекается в цепь гликолитических реакций.

Главными потребителями энергии в нейронах являются ионные насосы их мембран, транспортирующие главным образом ионы натрия и кальция из нейронов наружу, а ионы калия – внутрь клетки. Деполяризация нейрона – это изменение внутри клетки, во время которого отрицательный заряд внутри клетки становится меньше по сравнению с внешним. Процесс происходит из-за притока ионов натрия в клетку. Они проникают в клетку и вносят положительный заряд внутрь, вызывая изменение мембранного потенциала с отрицательного на положительный. Каждый раз, когда мы думаем, что нейрон проводит потенциал действия, эти ионы движутся через мембраны, увеличивая потребность в дополнительном мембранном транспорте для восстановления соответствующей разности концентраций ионов по обе стороны мембран нейронов.

Пентозофосфатный путь (ПФП). Глюкозо-6-фосфат, образующийся из глюкозы, нейронами по большей части направляется в цепь метаболических превращений пентозофосфатного пути – альтернативного пути окисления глюкозы.

Что произойдет, если нейроны снизят скорость основного ПФП и, подобно астроцитам, наладят процессы гликолиза? Экспериментально доказано, что за этим последует катастрофа – гибель нейронов. Дело в том, что такое усиление гликолиза в нейронах ведет к сокращению образования фермента антиоксидантной системы – глутатиона (единственного пептидного вещества, образу-

НЕВРОЛОГИЯ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ МИРОВЫХ ТЕНДЕНЦИЙ

щегося непосредственно в нейронах и спасающего их от окислительного стресса) и к усилению окислительного стресса и, наконец, апоптотической гибели клеток.

Таким образом, разделение энергетических путей оказывается процессом, строго приспособленным к повышению получения энергии мозгом и одновременно очень консервативным с точки зрения возможности реализации в разных типах клеток.

Расстройства метаболизма мозга при умирании:

1. Перестройка процессов обмена веществ мозга с окислительного пути использования углеводов на гликолитический.
2. В мозге снижается уровень креатининфосфата.
3. Снижается количество глюкозы.
4. Нарастает уровень лактата в крови и тканях мозга.
5. Увеличивается общее количество всех органических кислот крови.
6. Энергетические запасы мозговой ткани истощаются.
7. Количество АТФ минимальное.

К морфологическим проявлениям хронической гипоксии мозга следует отнести:

- при алкоголизме и наркомагии – не только фиброз, но и системные токсические васкулиты;
- при ГБ и СД – гиалиноз стенок артериол, а также изменения нейронов: выпадение и разряжение пирамидных нейронов, деформация и уплощение клеток;
- изменения глии: пролиферация клеток глии вокруг сосудов, пролиферация клеток глии вокруг деформированных и ишемически измененных нейронов;
- явления нейронафагии.

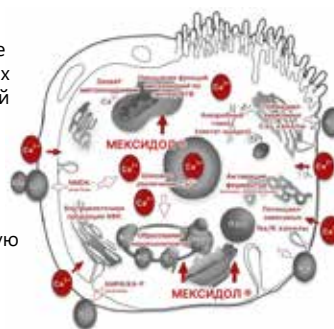
Далее многоуважаемый профессор перешел к обсуждению вопросов хронической ишемии мозга (ХИМ) в клинической практике.

ХИМ, в первую очередь, проявляется когнитивными расстройствами (КР) и в большинстве случаев возникает на фоне артериальной гипертензии (АГ).

Основные принципы лечения КР у больных с АГ:

Повышает содержание и активность ключевых ферментов эндогенной антиоксидантной системы

Прерывает патологическую цепную реакцию образования свободных радикалов



Ингибирует ПОЛ

Уменьшает вязкость мембран клеток и повышает их эластичность

Оптимизирует энергетический обмен по сукцинат-дегидрогеназному пути окисления за счет сукцината – субстрата 6-й реакции цикла Кребса

Рисунок 1. Мексидол: механизм действия

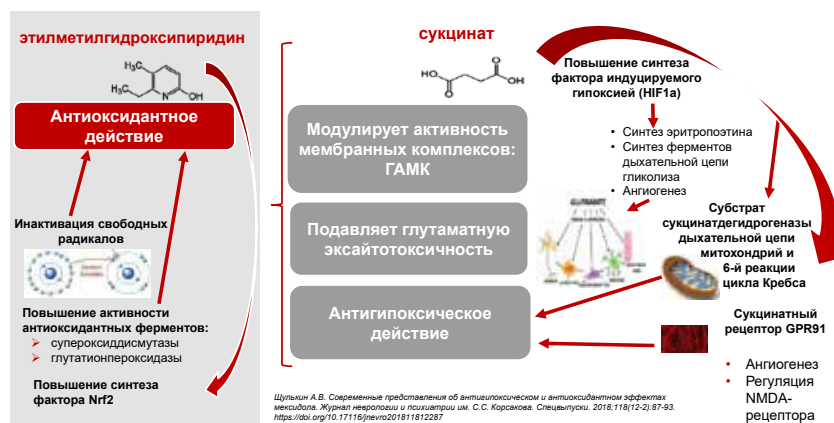


Рисунок 2. Мексидол: механизм действия

Достижение и поддержание целевых уровней АД с помощью адекватно подобранной антигипертензивной терапии (АГТ) способствует сохранности когнитивного статуса и предотвращает деменцию.

При тяжелых КР применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ри-вастигмин, галантамин) и блокаторов глутаматных рецепторов (мемантин). Но эти препараты более эффективны при болезни Альцгеймера или ее сочетании с сосудистой деменцией.

При умеренных КР патогенетически обосновано применение нейротропных препаратов с мультимодальным механизмом действия, способных влиять на различные звенья патогенеза поражения головного мозга как органа-мишени при АГ, в том числе ингибируя процессы окисления. Ярким представителем этой группы препаратов является Мексидол.

Мексидол – оригинальный российский препарат. Являясь антиоксидантом, антигипоксантом и мембранопротектором, Мексидол состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина и сукцината,

сочетание которых обуславливает его мультимодальные свойства (рис. 1).

Мексидол вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением образования АТФ и креатинфосфата, активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий и стабилизирует клеточные мембраны.

Мультимодальный механизм действия Мексидола обеспечивает его действие как:

- антигипоксанта (улучшение энергетического обмена);
- антиоксиданта (ингибирование перекисного окисления липидов, свободнорадикального окисления);
- мембранопротектора (улучшение пластичности мембран).

Этилметилгидрокси-пиридина сукцинат не только реализует антиоксидантные и антигипоксанта свойства в зоне ишемии, но также снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует реологические свойства крови за счет

увеличения соотношения простациклин/тромбоксан A₂, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, активирует иммунную систему организма (рис. 2).

Результаты хемореактомного анализа основных молекулярных механизмов действия препарата Мексидол показали, что от молекул сравнения Мексидол отличается более выраженный профиль безопасности:

- меньшее воздействие на серотониновые, дофаминовые и адренергические рецепторы;
- меньшая степень взаимодействия с калиевыми каналами сердца, ферментами MAO и цитохромами P450;
- отсутствие влияния на артериальное давление.

Таким образом, наряду с данными ОХЛП Мексидола, данные исследований свидетельствуют о низкой вероятности возникновения межлекарственных взаимодействий с препаратами базовой антигипертензивной терапии.

Эффективность Мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга продемонстрирована в ряде клинических исследований, одно из которых – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (исследование MEMO – Мексидол – хроническая ишемия МОЗга) (рис.3).

Исследование было проведено в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан. В исследовании участвовали 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет. После проведения клинико-нейропсихологического исследования в соответствии с протоколом больные 1-й группы получали Мексидол внутривенно по 500 мг (10 мл), разведенным в 100–200 мл 0,9% раствора NaCl на протяжении 14 дней, далее назначался Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в день в течение последующих 2 месяцев. Больные 2-й группы в аналогичном режиме получали плацебо.

В качестве **первичного критерия эффективности** было выбрано среднее значение изменения балла по шкале MoCA (Монреальская шкала

Дизайн исследования MEMO

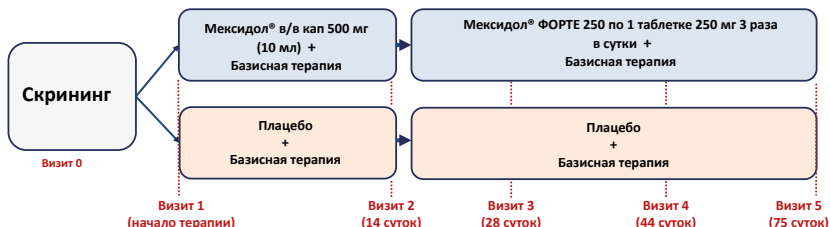
15 клинических центров (Российская Федерация + Республика Узбекистан)

Популяция – пациенты с ХИМ (рандомизировано 318 человек)

Возраст 40-90 лет. Средний возраст 60,4±9,45 лет

Общая продолжительность терапии ~75 дней (2,5 месяца)

(Парентеральная – 14 дней, пероральная – 2 месяца)

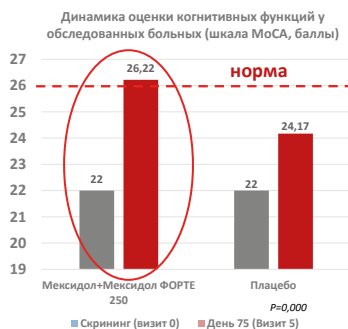


Федин А.И., Захаров В.В., Танашин М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>

Рисунок 3. Дизайн исследования MEMO

Первичная конечная точка (MoCA)

Применение длительной последовательной терапии Мексидол®+Мексидол® ФОРТЕ 250 способствует нормализации когнитивных функций у пациентов



Достоверное улучшение и нормализация когнитивных функций к концу длительной последовательной терапии Мексидол®+Мексидол® ФОРТЕ 250 (75-й день): +4,22±2,59 балла по шкале MoCA с суммарным баллом 26,22 - НОРМА (vs 2,17±2,20 балла в группе Плацебо и суммарный балл 24,17 – когнитивные нарушения)

Среднее значение разности (отличия) между группами: 2,05 балла

Федин А.И., Захаров В.В., Танашин М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>

Рисунок 4. Динамика баллов по шкале MoCA по сравнению с исходным уровнем

оценки когнитивных функций) на этапе завершения пациентом исследования по сравнению с исходным уровнем. По результатам исследования динамика теста MoCA между скрининговым и завершающим визитами в 1-й группе составила 4,22±2,59 балла, во 2-й группе – 2,17±2,20 балла (среднее значение разности между группами 2,05 балла). Нижняя граница 95% доверительного интервала для разности средних основного показателя эффективности в группах является положительной величиной 1,51, что свидетельствует о превосходящей эффективности терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 над плацебо.

Далее на фоне длительной последовательной терапии была отмечена нарастающая положительная динамика в 1-й группе (рис. 4). Во 2-й группе по завершении исследования медиана абсолютного значения

не достигла показателей нормы при оценке по шкале MoCA, различия между группами статистически значимы (p=0,000).

Изменения при оценке по шкале астении MFI-20 оценивались по результатам, полученным на Визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите рандомизации (Визит 1) (рис. 5). Средние значения абсолютной динамики баллов по шкале астении MFI-20 на Визите 5 по сравнению с исходным уровнем составили –8,33±12,68 балла в 1-й группе и –4,80±11,42 балла во 2-й группе, различия между группами статистически значимы (p=0,010).

Было выявлено, что статистически значимые различия между группами при сравнении средних значений абсолютной динамики по шкале астении MFI-20 отмечаются уже с Визита 4 (спустя 1 мес. таблетированной терапии). Также отмечается нараста-

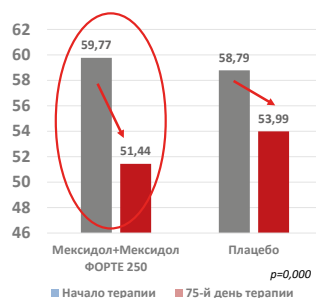
ющая положительная динамика при оценке по данной шкале на фоне длительной последовательной терапии.

Исследование МЕМО: выводы по эффективности:

- Статистически значимые различия между группами при сравнении значений абсолютной динамики, уже начиная с Визита 2 (завершение парентеральной терапии), отмечаются при оценке по шкале МоСА, шкале тревоги Бека, шкале равновесия и ходьбы Тинетти, шкале общего клинического впечатления (CGI).
- Статистически значимые различия между группами при сравнении значений абсолютной динамики, уже начиная с Визита 4 (спустя 1 месяц таблетированной терапии), отмечаются при оценке по тесту замены цифровых символов, опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья), по шкале MFI-20.
- Статистически значимые различия между группами при сравнении значений абсолютной динамики при оценке по опроснику Вейна отмечались на Визите 5.
- Положительная динамика на фоне длительной последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 носила нарастающий характер при оценке по всем указанным шкалам, тесту и опросникам.
- Следовательно, терапия Мексидолом приводила к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИМ, как когнитивные, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения.
- Одновременный значимый регресс всех основных клинических проявлений ХИМ является важным аргументом в пользу того, что терапия Мексидолом оказывает влияние на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга, не ограничиваясь симптоматическим улучшением.

Применение длительной последовательной терапии Мексидол®+Мексидол® ФОРТЕ 250 способствует достоверному снижению выраженности астении у пациентов

Динамика оценки выраженности астении у обследованных больных (шкала MFI-20, баллы)



➤ Достоверное снижение выраженности астении к концу длительной последовательной терапии Мексидол®+Мексидол® ФОРТЕ 250 (75-й день): $-8,33,4 \pm 12,68$ балла по шкале MFI-20 (vs $-4,8 \pm 11,42$ балла в группе плацебо)

➤ Среднее значение разности (отличия) между группами: 3,53 балла

Федин А.И., Захаров В.В., Танашин М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>

Рисунок 5. Динамика баллов по шкале MFI-20 по сравнению с исходным уровнем (средние значения абсолютной динамики, 95% доверительные интервалы, значения t-критерия Стьюдента)

Исследование МЕМО: выводы по безопасности:

- Статистически значимых различий между сравниваемыми группами в отношении риска возникновения НЯ выявлено не было.
- Все зарегистрированные в настоящем исследовании НЯ имели легкую и умеренную степень тяжести; в обеих группах подавляющее большинство НЯ (47) соответствовало легкой степени тяжести.
- В подавляющем большинстве случаев НЯ купировались самостоятельно (из них 16 (84,2%) – в 1-ой и 21 (61,8%) – во 2-ой группах; $p=0,223$).
- Результаты лабораторных анализов, физикального обследования также демонстрируют отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами.

Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ и о безопасности, сопоставимой с плацебо. В ходе исследования была доказана превосходящая эффективность терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 над плацебо.

Преимуществами препарата являются сочетание широты терапевтического эффекта с благоприятным профилем безопасности, отсутствие седативного, миорелаксирующего, стимулирующего действия.

В целях достижения максимального терапевтического эффекта Мексидола рекомендуется схема длительной последовательной терапии: сначала Мексидол назначается в инъекционной форме в/в капельно по 500 мг в сутки (10 мл) в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом), с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в день, в течение 2 месяцев (фаза максимизации терапевтического эффекта), с рекомендацией повторного курса через полгода.

Клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость позволяют рекомендовать длительную последовательную терапию препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в повседневной практике для лечения пациентов с ХИМ в качестве средства патогенетической терапии когнитивных, эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений при ишемии головного мозга.

Супрун Элина Владиславовна – д.м.н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков

Мексидол® ФОРТЕ 250

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического
контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «25» июля 2025 г. №N087736

Торговое наименование

Мексидол® ФОРТЕ 250

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний нервной системы. Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы.

Код АТХ N07XX

Показания к применению

Препарат Мексидол ФОРТЕ 250 применяют у взрослых старше 18 лет.

- последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в т. ч. после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов
- легкая черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм
- энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные)
- хроническая ишемия мозга
- синдром вегетативной дистонии
- легкие (умеренные) когнитивные расстройства
- тревожные расстройства при невротических и невротоподобных состояниях
- ишемическая болезнь сердца в составе комплексной терапии
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием невротоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства
- состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами
- астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок
- воздействие экстремальных (стрессорных) факторов

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к этилметилгидроксипиридина сукцинату или к любому из вспомогательных веществ
- острые нарушения функции печени и/или почек
- детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточной изученностью действия препарата)
- беременность, грудное вскармливание (в связи с недостаточной изученностью действия препарата)
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция

Необходимые меры предосторожности при применении

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Мексидол® ФОРТЕ 250 сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний.

Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противоэпилептических средств (карбамазепина) и противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов. Уменьшает токсическое действие этанола.

Специальные предупреждения

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы для пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с острой печеночной недостаточностью прием препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с острой почечной недостаточностью прием препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан.

Во время беременности или лактации

Препарат Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

В период приема препарата следует соблюдать осторожность при работе, требующей быстроты психофизических реакций (управление транспортными средствами, механизмами и т.п.).

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Максимальная суточная доза – 750 мг (3 таблетки).

Метод и путь введения

Внутрь, не разламывая, запить водой.

Частота применения с указанием времени приема

Начальная доза – 250 мг (1 таблетка) 1-2 раза в сутки с постепенным повышением до терапевтического эффекта.

Длительность лечения

Длительность лечения – 2-8 недель; для купирования алкогольной абстиненции – 5-7 дней.

Продолжительность курса терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца не менее 6 – 8 недель.

Курс лечения хронической ишемии мозга препаратом Мексидол ФОРТЕ 250 рекомендуется проводить после завершения курса парентеральной терапии препаратом Мексидол®.

Повторные курсы (по рекомендации врача), желателно проводить в весенне-осенние периоды.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: сонливость, бессонница.

Лечение: в связи с низкой токсичностью передозировка маловероятна. Лечение, как правило, не требуется, симптомы исчезают самостоятельно в течение суток. При выраженных проявлениях проводится поддерживающее и симптоматическое лечение.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Для разъяснения способа применения лекарственного препарата рекомендуется обратиться за консультацией к медицинскому работнику или лечащему врачу.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень редко

- ангионевротический отек, крапивница
- сонливость
- головная боль
- сухость во рту; тошнота; боль, жжение и дискомфорт в эпигастральной области; изжога; метеоризм; диарея
- сыпь, зуд, гиперемия

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – этилметилгидроксипиридина сукцинат – 250,00 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К-30, магния стеарат;

пленочная оболочка: гипромеллоза, титана диоксид Е171, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин, краситель железа оксид красный Е172, краситель железа оксид желтый Е172

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлорозового цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата на казахском и русском языках в пачку картонную.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ЗАО «ЗиО-Здоровье»

Россия, 142103, Московская обл.,

г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2

Тел./факс: +7 (495) 419-20-64, e-mail: zio@zio-zdorovie.ru

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия

115407, г. Москва, ул. Судостроительная, д. 41, этаж 1, помещение 12

Тел./факс: +7 (495) 626-47-55, e-mail: pharماسoft@pharماسoft.ru

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Республика Казахстан ТОО «Registrarius»

г. Алматы, 050040, Бостандыкский район, ул. Байзакова 280,

БЦ Almaty Towers, Коворкинг Центр SmArt.Point, офис 29.

Тел. +7 727 3131207, e-mail: info@registrarius.org

Распространенность неспецифической боли в спине в различных регионах Казахстана по данным обращаемости и возможности их терапии

Е.С. Нургужаев, С.Т. Туруспекова, Р.Б. Нуржанова,
Н.К. Мамашев, Б.К. Димесинова, Н.Б. Бахитова,
НАО «Казахский Национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

Боль в нижней части спины – одна из самых частых причин обращения за медицинской помощью, особенно в практике неврологов и врачей общей практики. Ее высокая распространенность, склонность к хронизации и влияние на качество жизни подчеркивают необходимость комплексного и патогенетически ориентированного подхода к лечению. Особый интерес вызывает применение нейротропных витаминов группы В. В Казахстане требуется проведение эпидемиологических исследований для более точной оценки масштабов проблемы и планирования эффективной медицинской помощи.

Целью данного исследования является выявление распространенности боли в спине среди пациентов, обращающихся к врачам общей практики и неврологам в различных регионах и городах Казахстана, с учетом ее распределения на острую и хроническую форму, а также анализ применяемых в клинической практике подходов к лечению боли в спине.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 4310 врачей из 17 городов Казахстана, включая мегаполисы и регионы. Среди участников 64% составили врачи общей практики, 36% – неврологи, работающие в городских поликлиниках и частных медицинских центрах. Сбор данных проводился с января по ноябрь 2024 года. Также выполнен обзор актуальной научной литературы из международных и национальных баз данных (PubMed, Scopus, eLibrary и др.) по теме эффективности витаминов группы В при болевых синдромах.

Результаты. От общего количества обращений с болью в спине неспецифическая боль в спине диагностирована в 96 % случаев, при этом доля хронической боли составила около 60 %. На фоне высокой распространенности хронических форм боли акцентируется внимание на ограничениях стандартной монотерапии НПВП и целесообразности комплексного подхода.

Отдельно рассмотрено значение нейротропных витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) в терапии боли в спине. Представлены клинические данные, подтверждающие эффективность их применения в комбинации с НПВП, особенно при острой неспецифической боли. Комбинированная терапия позволяет ускорить купирование болевого синдрома, снизить риск хронизации и повысить качество жизни пациентов. Перспективной схемой признана ступенчатая терапия: инъекционная форма витаминов на старте и переход на пероральную для поддерживающего лечения. Таким образом, результаты исследования подчеркивают актуальность комплексного патогенетически обоснованного подхода при лечении неспецифической боли в спине и обосновывают включение витаминов группы В в схемы терапии.

Заключение. Исследование подтвердило высокую распространенность хронической боли в спине в Казахстане и необходимость комплексного патогенетического подхода. Включение нейротропных витаминов группы В (В1, В6, В12) в терапию снижает потребность в НПВП и помогает предотвращать хронизацию боли, что особенно важно в амбулаторной практике.

Ключевые слова: хроническая боль в спине, нейротропные витамины группы В, витамины В1, В6, В12, патогенетическая терапия, профилактика хронизации, комплексное лечение.

Prevalence of Non-Specific Back Pain in Various Regions of Kazakhstan Based on Healthcare Utilization and Treatment Possibilities

E.S. Nurguzhayev, S.T. Turuspekova, R.B. Nurzhanova, N.K. Mamashev, B.K. Dimesinova, N.B. Bakhitova
JSC "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan

Lower back pain is one of the most common reasons for seeking medical care, especially in neurology and general practice. Its high prevalence, tendency to become chronic, and impact on quality of life highlight the need for a comprehensive and pathogenetically oriented treatment approach. The use of neurotropic B vitamins is of particular interest. In Kazakhstan, epidemiological studies are needed to better assess the scope of the problem and to plan effective medical care.

The aim of this study was to determine the prevalence of back pain among patients consulting general practitioners and neurologists across various regions and cities of Kazakhstan, considering its distribution into acute and chronic forms, as well as to analyze clinical treatment approaches for back pain.

Materials and Methods. The study involved 4,310 physicians from 17 cities in Kazakhstan, including megacities and regions. Among the participants, 64% were general practitioners and 36% were neurologists working in urban outpatient clinics and private medical centers. Data collection was conducted from January to November 2024. A review of current scientific literature from international and national databases (PubMed, Scopus, eLibrary, etc.) on the efficacy of B vitamins in pain syndromes was also performed.

Results. The total number of back pain cases, non-specific back pain was diagnosed in 96% of cases, while the proportion of chronic pain was about 60%. Given the high prevalence of chronic pain forms, attention is drawn to the limitations of standard NSAID monotherapy and the advisability of a comprehensive approach.

The role of neurotropic B vitamins (thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin) in back pain therapy is discussed separately. Clinical evidence supports their efficacy in combination with NSAIDs, especially in acute non-specific pain. Combination therapy accelerates pain relief, reduces the risk of chronification, and improves patients' quality of life. A stepped therapy regimen—starting with injectable vitamins followed by oral maintenance therapy—is considered promising. Thus, the study results emphasize the relevance of a comprehensive pathogenetic approach to treating non-specific back pain and justify the inclusion of B vitamins in treatment protocols.

Conclusion. The study confirmed a high prevalence of chronic back pain in Kazakhstan and the need for a comprehensive pathogenetic treatment approach. Inclusion of neurotropic B vitamins (B1, B6, B12) in therapy reduces NSAID use and helps prevent pain chronification, which is especially important in outpatient practice.

Keywords. Chronic back pain, neurotropic B vitamins, vitamins B1, B6, B12, pathogenetic therapy, chronification prevention, comprehensive treatment.

Актуальность

Боль в спине – актуальная проблема для врачей общей практики и неврологов из-за ее высокой распространенности и сложности диагностики.

В эпидемиологических исследованиях в качестве маркера неспецифической боли в спине чаще всего используется боль в нижней части спины, как наиболее распространенная и клинически значимая форма НБС.

В 2020 году боль в нижней части спины затронула 619 миллионов человек по всему миру, и ожидается, что к 2050 году количество случаев увеличится до 843 миллионов, что в значительной степени связано с ростом численности населения и старением [1]. Боль в пояснице может возникать в любом возрасте, и большинство людей сталкиваются с ней хотя бы раз в жизни [2]. Преобладание боли в нижней части спины увеличивается с возрастом до 80 лет, при этом наибольшее количество случаев приходится на возраст 50–55 лет. Боль в нижней части спины чаще встречается у женщин [3]. Наиболее распространенной формой является неспецифическая боль в пояснице, которая встречается примерно в 90% случаев [2].

Сообщается, что распространенность боли в нижней части спины в течение жизни достигает 84%, а распространенность хронической боли в пояснице составляет около

23%, при этом 11–12% населения становятся инвалидами из-за боли в пояснице [4].

У многих пациентов боль в нижней части спины не исчезает полностью; зачастую она проявляется периодическими обострениями и рецидивами, оставляя после себя остаточные болевые ощущения. Систематический обзор когортных исследований показал, что в течение первых трех месяцев выздоравливают 33% пациентов с болью в нижней части спины, тогда как через год 65% продолжают испытывать болевые ощущения [5].

В другом исследовании отмечалось, что среди пациентов, продолжающих испытывать боль спустя 3 месяца, менее 10% сообщили об ее уменьшении через год. Это свидетельствует о том, что перенесенный эпизод боли в нижней части спины с высокой вероятностью может сохраняться и в дальнейшем, часто сопровождаясь снижением функциональной активности [6].

Крупное когортное исследование в первичной медицине (JAMA Network Open, 2021; n = 5233) показало, что острая неспецифическая боль в нижней части спины у 32% пациентов переходит в хроническую уже в течение первых 6 месяцев. Риск хронизации значительно повышался при высоком уровне по шкале STarT Back Tool (OR 2,45), ожирении, курении, тяжелой инвалидности, депрессии/тревожности и несоответствующем лечении

в первые 21 день (до OR 2,16) [7]. Эти данные подчеркивают ключевую проблему: эпизод острой боли нередко становится стартом длительного хронического процесса, обуславливающего основное бремя неспецифических болей в спине.

Учитывая как высокую распространенность боли в нижней части спины, так и ее выраженную тенденцию к хронизации, особую значимость приобретает своевременная диагностика и рациональное лечение с целью предотвращения перехода острого болевого эпизода в хроническое состояние и снижения связанного с ним социального и экономического бремени. Точный диагноз важен для выбора правильной тактики лечения в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника [8]. Различают неспецифические скелетно-мышечные болевые синдромы, которые встречаются примерно у 90% пациентов с болью в спине, боли, связанные с поражением спинномозговых корешков (радикулопатия около 6%), и специфические боли, вызванные инфекционными, опухолевыми или другими поражениями позвоночника либо заболеваниями внутренних органов (около 4%) [9]. В диагностическом процессе при боли в спине важно сначала исключить специфические боли и радикулопатию, а затем рассматривать оставшиеся случаи как неспецифические скелетно-мышечные боли [9].

В современной клинической практике при лечении болевых синдромов используют целый ряд современных проверенных временем препаратов. Наиболее часто применяемыми для лечения болевых синдромов, в том числе и болей в спине, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые оказывают достаточно значимое анальгезирующее действие и снижают возможность хронизации болевых синдромов [10].

Однако НПВП известны многочисленными побочными эффектами, включая желудочно-кишечные кровотечения, кардиоваскулярные осложнения и нефротоксичность [11–13]. Некоторые НПВП ассоциируются с более высоким риском гепатотоксичности, включая повышение трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с плацебо [14]. Международные рекомендации подчеркивают, что НПВП следует применять в минимально эффективной дозе и на кратчайший необходимый срок. Для большинства состояний рекомендуется ограничить прием НПВП до нескольких дней. Например, при боли – не более 10 дней без консультации с врачом. Продолжительное и бесконтрольное использование НПВП связано с повышенным риском серьезных побочных эффектов [15–18].

Также в клинической практике лечения болевых синдромов в спине активно используются миорелаксанты, особенно при возникновении рефлекторных мышечно-тонических проявлений [13, 19]. Они помогают снять мышечный спазм, что способствует уменьшению болевых ощущений и улучшению подвижности. Однако важно понимать, что устранение мышечного спазма не всегда приводит к восстановлению нормальной трофики нервных волокон, которая может быть нарушена вследствие длительного мышечного напряжения. Миорелаксанты эффективны в краткосрочном облегчении боли при неспецифической боли в пояснице, однако их применение долж-

но быть ограничено из-за возможных побочных эффектов, таких как сонливость и головокружение [20].

Длительное мышечное напряжение может привести к нарушению трофики нервных волокон, что проявляется в виде автономной дисфункции, трофических изменений и гипералгезии. Даже после снятия мышечного спазма восстановление нормальной трофики нервов требует дополнительного вмешательства [21].

Мышечно-тонический (миофасциальный) синдром, часто сопутствующий неспецифической боли в спине, нередко сопровождается нейропатическим компонентом. До 85% людей сталкиваются с симптомами миофасциального болевого синдрома на каком-либо этапе жизни [22]. Нейропатический компонент боли формируется при нарушении функции периферических или центральных структур, участвующих в передаче болевой импульсации. Это особенно актуально при длительном течении боли в спине [9]. Для лечения нейропатической боли в настоящее время активно применяются антиконвульсанты, поскольку применение НПВП не всегда дает ожидаемый клинический эффект. В клинической практике наиболее широко применяются габапентин и прегабалин, дающие весьма значимый клинический эффект. Необходимо отметить, что эти препараты обладают и некоторыми побочными явлениями в виде головокружения, сонливости, дискоординаторными проявлениями, отеками [23, 24].

Острые формы боли нередко имеют смешанный характер (ноцицептивный, нейропатический, неципастический), а современные рекомендации при лечении неспецифической боли в спине основываются на принципах мультимодальной терапии [25], направленной не только на купирование симптомов, но и на воздействие на патогенетические механизмы боли.

Таким образом, несмотря на широкий арсенал доступных средств лечения боли в спине,

включая НПВП, миорелаксанты и антиконвульсанты, сохраняется высокий уровень хронизации и рецидивирования болевого синдрома. Немалую долю в патогенезе составляют недооцененные факторы, такие как нарушение трофики и повреждение нервных волокон, особенно при длительном мышечном напряжении и наличии нейропатического компонента боли. Это подчеркивает необходимость не только симптоматической, но и патогенетически ориентированной терапии. В связи с этим возрастает интерес к мультимодальным стратегиям лечения, включающим в себя не только фармакологические, но и немедикаментозные подходы, а также вспомогательные средства, способствующие регенерации нервной ткани и восстановлению ее метаболизма. В частности, витамины группы В, обладающие нейротропными свойствами, рассматриваются как перспективный компонент в терапии хронических и смешанных болевых синдромов.

Целью данного исследования является выявление распространенности боли в спине среди пациентов, обращающихся к врачам общей практики и неврологам в различных регионах и городах Казахстана, с учетом ее распределения на острую и хроническую форму, а также анализ применяемых в клинической практике подходов к лечению боли в спине.

Материал и методы

В опросе приняли участие 4310 врачей, из них врачи ВОП составляли 64% (2767 врачей), а врачи неврологи 36% (1543 врача) из 17 городов Казахстана, которые работали в городских поликлиниках и частных медицинских центрах этих городов. Это мегаполисы (Астана, Алматы, Шымкент), западный (Актау, Атырау, Уральск, Актобе), восточный (Усть-Каменогорск, Семей, Павлодар), центральный, северный (Караганда, Костанай, Петропавловск, Кокшетау) и южный регионы Казахстана (Туркестан, Тараз, Талдыкорган, Кызылорда).

На рисунке 1 представлены дан-

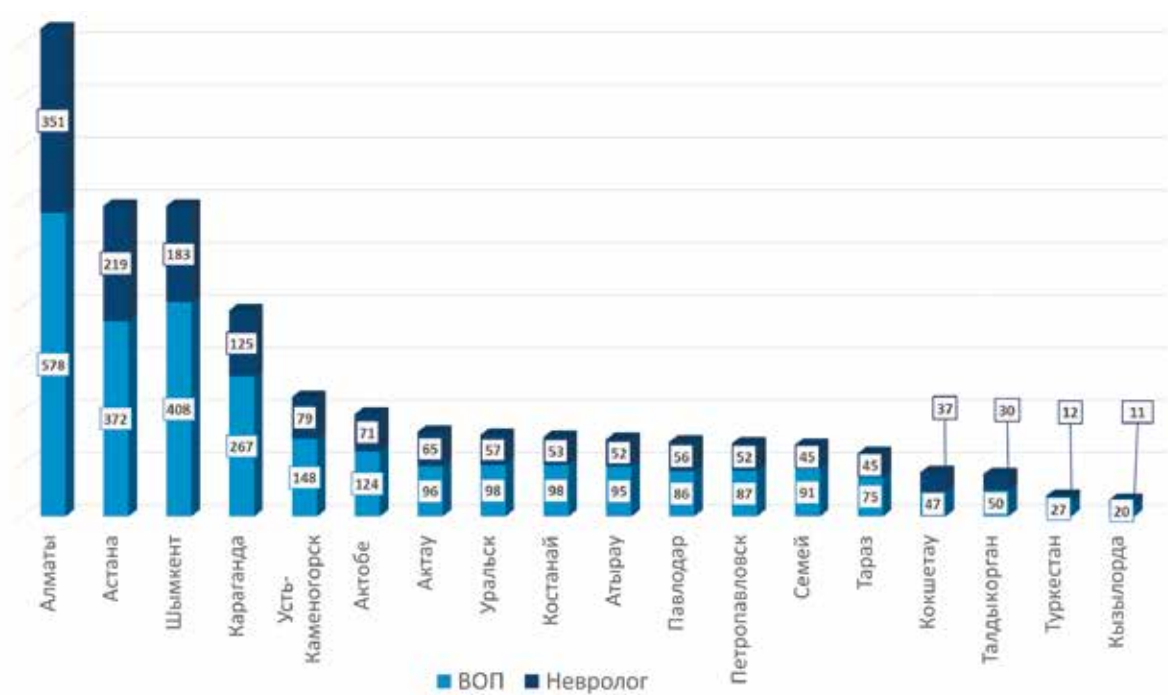


Рисунок 1. Количество врачей ВОП и неврологов, принявших участие в статистическом опросе (01-11.2024 года)

ные о количестве врачей разных специальностей в разных городах.

Опрос проводился за период январь – ноябрь 2024 года. Дополнительно был проведен обзор современной научной литературы, посвященной эффективности применения витаминов группы В при болевых синдромах. Для анализа использовались публикации, доступные в международных и национальных научных базах данных (PubMed, Scopus, eLibrary и др.), с целью обобщения имеющихся клинических и экспериментальных данных. Критерии включения ограничивались актуальностью, рецензируемостью источников и тематическим соответствием целям исследования.

Результаты

В ходе проведенного исследования была проанализирована распространенность боли в спине среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью к врачам общей практики и неврологам в различных регионах Казахстана.

На рисунке 2 представлена география проведенных осмотров по городам Казахстана.

Основное внимание уделялось частоте обращений с острой и хро-



Рисунок 2. Количество осмотренных больных в различных городах Казахстана

нической формами боли, сезонным и региональным колебаниям, а также соотношению между пациентами с неспецифическими и специфическими болевыми синдромами. Полученные данные позволяют не только оценить эпидемиологическую нагрузку НБС в реальной клинической практике, но и служат основой для обсуждения терапевтических подходов, направленных на снижение риска хронизации и улучшение качества жизни пациентов.

Особое значение в контексте терапии приобретает необходимость комплексного и патогенетически

обоснованного подхода. С учетом высокой доли хронических болевых форм и ограничений применения НПВП, целесообразно рассмотреть дополнительные возможности фармакологического вмешательства, включая использование нейротропных витаминов группы В, обладающих анальгезирующим и нейропротективным действием. Ниже представлены ключевые результаты исследования, а также краткий анализ их клинической значимости.

Обращения с жалобами на боль в спине к врачам ВОП и неврологам в амбулаторно-поликлини-

ческую сеть суммарно составили 10% от всех обращений. При этом, у врачей ВОП такие пациенты составили 8% от всех обращений, а у неврологов – 16%.

В обеих категориях обращений преобладает хроническая форма боли – 60 % у ВОП и 59 % у неврологов. Однако доля пациентов с острой неспецифической болью также остается значительной: 40 % у ВОП и 41 % у невролога.

Более высокая частота обращений с болью в спине к неврологам связана видимо с тем, что спектр больных у врачей ВОП шире по нозологиям, чем у невролога. В целом, частота встречаемости неспецифической боли, острой и хронической боли у врачей ВОП и неврологов были практически одинаковыми.

В разрезе городов частота обращений пациентов с болями в спине к ВОП колебалась от 7 % до 10 %, из них с острой неспецифической

болью 37–43 % пациентов, с хронической неспецифической болью 57–63%. А частота таких обращений к неврологам была от 12 % до 19 %. Из них с острой неспецифической болью 36–44 % пациентов, с хронической неспецифической болью 56–64%.

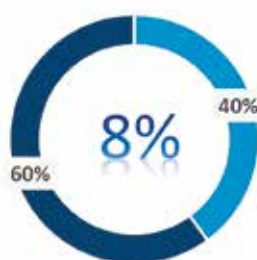
Если рассматривать нагрузку на одного врача, то в таблице 1 представлены данные о частоте встречаемости больных с болью в спине в различных городах Казахстана в разрезе месяца. Наибольшее число больных в среднем было в Талдыкоргане, Кызылорде, Астане, Актобе, наименьшее число больных в Атырау и Петропавловске. Разброс колебаний отмечался в районе 10%.

Несмотря на некоторые региональные различия, показатели в целом коррелируют между собой и демонстрируют устойчивую тенденцию: хроническая форма боли преобладает над острой. Боль в спи-

не имеет высокую распространенность и склонность к хронизации, что подчеркивает необходимость комплексного, мультимодального подхода в лечении пациентов с болями в спине.

Широкая практика назначения НПВП, миорелаксантов и антиконвульсантов сопровождается риском ЖК и сердечно-сосудистых осложнений, нефро- и гепатотоксичности, а также седативных эффектов [11–24]. Эти препараты не влияют на трофические нарушения и повреждение нервных волокон, которые, по современным представлениям, играют ключевую роль в персистировании боли. На сегодняшний день комплексы витаминов группы В [пиридоксин + тиамин (бенфотиамин) + цианокобаламин ± лидокаин] рассматриваются как дополнительная терапия при болях в спине [26]. Накоплены клинические данные об эффектив-

Обращаемость к ВОП с болью в спине



■ С острой неспецифической болью
■ С хронической неспецифической болью

Обращаемость к неврологу с болью в спине



■ С острой неспецифической болью
■ С хронической неспецифической болью

Рисунок 3. Частота обращаемости с болью в спине и характер боли у разных специалистов по данным осмотров



Рисунок 4. Частота встречаемости болевых синдромов в спине по данным осмотров в различных городах Казахстана

Таблица 1. Частота встречаемости болевых синдромов в различных регионах Казахстана (M±m)

Город	Количество пациентов с болью в спине	Количество врачей	Количество пациентов с болью в спине на одного врача в месяц
Актау	5774	161	35,9±0,3
Актобе	7621	195	39,1±0,3
Алматы	34987	929	37,7±0,1
Астана	23243	591	39,3±0,2
Атырау	4601	147	31,3±0,2
Караганда	14172	392	36,2±0,2
Кокшетау	2827	84	33,7±0,3
Костанай	5399	151	35,8±0,2
Кызылорда	1235	31	39,8±0,7
Павлодар	4819	142	33,9±0,3
Петропавловск	4434	139	31,9±0,2
Семей	4390	136	32,3±0,2
Талдыкорган	3301	80	41,3±0,4
Тараз	4465	120	37,2±0,3
Туркестан	1254	39	32,2±0,5
Уральск	5695	155	36,7±0,3
Усть-Каменогорск	7671	227	33,8±0,2
Шымкент	21027	591	35,6±0,1

ности и безопасности назначения витаминов группы В в комбинации с НПВП при острой боли в спине, продемонстрированы преимущества добавления витаминов группы В к НПВП перед монотерапией НПВП.

Комбинация витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианкобаламин – ТРС) демонстрирует адъювантный анальгезирующий эффект при боли в пояснице за счет противовоспалительного, нейропротекторного и нейромодулирующего действия [25, 27]. Тиамин обладает антиоксидантной активностью и способствует улучшению клеточного энергетического обмена, пиридоксин регулирует метаболизм нейромедиаторов и оказывает анальгезирующее действие, а кобаламин поддерживает целостность миелиновых оболочек, способствует ремиелинизации и выживанию нейронов. Их комбинация уменьшает болевой синдром за счет противовоспалительного и нейропротективного эффектов, предотвращает валлеровскую дегенерацию и способствует регенерации нервной ткани, восстанавливая трофику и снижая риск развития хронической нейропатии [28, 29].

Комбинированное применение витаминов В1, В6 и В12 с диклофенаком при острой боли в пояснице может быть более эффективным, чем монотерапия НПВП. Согласно метаанализу (n = 1108), включающему рандомизированные клинические исследования, такая комбинация способствовала значительному (примерно на 50%) сокращению продолжительности лечения без увеличения частоты побочных эффектов или снижения удовлетворенности пациентов. Однако, по мнению авторов, текущая доказательная база ограничена и требует дальнейших исследований для подтверждения эффективности этой схемы при других формах боли [30].

Эффективность комбинированной терапии витаминами группы В и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при неспецифической боли в спине подтверждена в систематическом

обзоре и метаанализе, опубликованном В.А. Головачевой и А.А. Головачевой (2020) [31].

В обзоре В.А. Парфенова (2022) подчеркивается целесообразность применения нейротропных витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианкобаламин) в качестве дополнительных анальгетиков при острой неспецифической боли в спине. По данным плацебо-контролируемого исследования DOLOR, комбинация диклофенака с витаминами группы В обеспечивала более быстрое и выраженное уменьшение боли по сравнению с монотерапией НПВП: уже через 3 дня терапии количество пациентов, завершивших лечение в группе комбинированной терапии, было в 1,5 раза больше, а через 5 дней в 2 раза больше, чем в контрольной группе. Кроме того, длительное применение витаминного комплекса снижало риск рецидивов боли в спине, что делает его перспективным компонентом как для купирования, так и для профилактики повторных эпизодов болевого синдрома [26].

Одним из наиболее часто применяемых препаратов, включающих комбинацию витаминов группы В, является Мильгамма®, применение которого оправдано как в острой, так и в хронической фазе болевого синдрома.

В исследовании под руководством А.Б. Данилова [32] комбинированная терапия диклофенаком и Мильгаммой (витамины В1, В6, В12) обеспечивала более быстрое и выраженное снижение боли при острой неспецифической боли в спине по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. Значимое уменьшение болевого синдрома отмечалось уже в первый день лечения в группе комбинированной терапии, тогда как при использовании одного препарата – со второго дня. К 10-му дню улучшение состояния зафиксировано у 70 % пациентов при комбинации, против 45 % при применении только Мильгаммы и 35 % – при использовании одного НПВП. Частота нежелательных явлений была минимальной при терапии Мильгаммой, а наилучшее соотношение эффективности и переносимости – при ее комбинировании с НПВП. Автор подчеркивает, что витамины группы В могут рассматриваться не только как общеукрепляющее средство, но и как активный компонент обезболивающей терапии [32].

Несмотря на то, что неспецифическая боль в спине в большинстве случаев не связана с выраженным поражением нервных структур, в подостром и хроническом течении может присутствовать нейропатический компонент, связанный с раздражением или дисфункцией нервных окончаний. В этой связи представляет интерес исследование О.С. Левина и И.А. Мосейкина (2009) [33], которое показало, что комбинация витаминов группы В (Мильгамма) с диклофенаком значительно снижает болевой синдром у пациентов с вертеброгенной люмбосакральной радикулопатией. Через 24 дня лечения улучшение отмечалось у 66% пациентов в основной группе по сравнению с 34% в контрольной группе, получавшей

только диклофенак. Через три месяца боль отсутствовала или была минимальной у 63% пациентов основной группы против 34% в контрольной.

Одним из наиболее эффективных подходов к использованию витаминов группы В при болевом синдроме является ступенчатая терапия, предполагающая первоначальное применение парентеральной формы для быстрого купирования боли, с последующим переходом на пероральную форму для закрепления достигнутого эффекта. Такая тактика позволяет обеспечить непрерывное воздействие на патогенетические механизмы боли, повысить приверженность пациента лечению и минимизировать риски, связанные с длительным использованием НПВП или других анальгетиков. В этом контексте Мильгамма® Композитум, содержащая бенфотиамин и пиридоксин, обладает высокой биодоступностью, хорошим профилем безопасности и доказанной эффективностью в составе поддерживающей терапии. Препарат Мильгамма® Композитум (1 таблетка содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин) широко применяется в амбулаторной и стационарной терапии болей в спине. Бенфотиамин, жирорастворимая форма витамина В1, отличается высокой биодоступностью и эффективно проникает в нервные клетки, обеспечивая выраженный терапевтический эффект. Его активность по стимуляции транскеталязы в 10 раз превышает таковую у водорастворимых форм тиамина (250% против 25%) [34]. Курсовой прием таблетированной формы позволяет продлить анальгезирующий и нейротрофический эффект, снижая риск рецидивов и хронизации боли в спине.

В многоцентровом наблюдательном исследовании «МИНЕР-ВА» оценивались приверженность и удовлетворенность лечением препаратами Мильгамма® и Мильгамма® Композитум у 1203 пациентов с болевыми синдромами и невропатиями. В 70% случаев

врачи предпочитали ступенчатую терапию – инъекции Мильгаммы с последующим переходом на таблетированную форму, что обеспечивало высокий терапевтический эффект и хорошую переносимость (НЯ 0,3%). Наиболее частыми показаниями были дорзалгии, диабетические и компрессионные невропатии. Оценка эффективности лечения снижалась при длительности курса менее 4 недель. Результаты подтверждают клиническую эффективность такой схемы и подчеркивают необходимость повышения осведомленности врачей о рациональном применении нейротропной терапии [35].

Обсуждение

Полученные данные подчеркивают высокую распространенность болевого синдрома в спине среди пациентов, обращающихся к врачам общей практики и к неврологам, с выраженной долей как острой, так и хронической боли. Частота обращений достигает 7–10 % у врачей общей практики и от 12 % до 19 % у неврологов, при этом преобладают хронические формы (57–64 %). Эти показатели соответствуют мировым эпидемиологическим трендам: до 84 % населения хотя бы раз в жизни испытывают эпизод боли в пояснице, а до 23 % страдают от ее хронической формы [2–5]. Анализ полученных результатов указывает на значительное бремя хронической боли в спине, что делает актуальным пересмотр стратегий ведения таких пациентов. Превалирование хронических форм боли подчеркивает необходимость раннего начала патогенетически обоснованной терапии, направленной не только на устранение симптомов, но и на предотвращение хронизации процесса.

В этой связи особое значение приобретает мультимодальный подход, включающий в себя как купирование боли, так и восстановление нарушенной трофики нервной ткани. Он требует применения препаратов с доказанным нейропротективным и анальгезирующим

МИЛЬГАММА®

Листок-вкладыш – информация для пациента

Мильгамма®, 2 мл, раствор для внутримышечного введения

Действующие вещества: пиридоксина гидрохлорид 100,0 мг + тиамин гидрохлорид 100,0 мг + цианокобаламин 1,0 мг + [лидокаина гидрохлорид 20,0 мг].

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.
- Всегда применяйте препарат в точности с листком-вкладышем или рекомендациями лечащего врача.
- Если Вам нужны дополнительные сведения или рекомендации, обратитесь к работнику аптеки.

1. ЧТО ИЗ СЕБЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРЕПАРАТ МИЛЬГАММА® И ДЛЯ ЧЕГО ЕГО ПРИМЕНЯЮТ

Действующими веществами препарата Мильгамма® являются витамины группы В: тиамин гидрохлорид (витамин В1), пиридоксина гидрохлорид (витамин В6), цианокобаламин (витамин В12) и лидокаина гидрохлорид. Препарат Мильгамма® относится к фармакотерапевтической группе под названием «витамины группы В + прочие».

Витамины группы В, входящие в состав препарата Мильгамма®, оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы. Лидокаин – местноанестезирующее средство, уменьшает болезненность инъекций.

Показания к применению

Препарат Мильгамма® – комплекс витаминов группы В, показан в качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения:

- невралгия;
- неврит;
- парез лицевого нерва;
- ретробульбарный неврит;
- ганглиониты (включая опоясывающий лишай);
- плексопатия;
- нейропатия;
- полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.);
- ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп;
- неврологические проявления остеохондроза позвоночника: радикулопатия, люмбаго, люмбагия, мышечно-тонические синдромы.

Если улучшения не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА МИЛЬГАММА®

Противопоказания

Не применяйте препарат Мильгамма®:

- Если у Вас аллергия на тиамин (витамин В1), пиридоксин (витамин В6), цианокобаламин (витамин В12), лидокаин или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша).
- Если Вы беременны или кормите грудью.
- У детей до 18 лет.
- Острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Если Вы считаете, что любое из перечисленного выше относится к Вам, сообщите об этом Вашему лечащему врачу.

Особые указания и меры предосторожности

Мильгамма®, раствор для внутримышечного введения, должен вводиться **только в виде внутримышечной инъекции**, а не внутривенно в кровоток. При случайном внутривенном введении необходимо немедленно обратиться к врачу. Пациент должен наблюдаться врачом или должен быть госпитализирован в зависимости от тяжести симптомов. При применении более 6 месяцев возможно развитие нейропатии. Перед применением препарата Мильгамма® проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Дети и подростки

Не давайте препарат детям в возрасте от 0 до 18 лет, поскольку безопасность и эффективность применения лекарственного препарата Мильгамма® у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

Другие препараты и препарат Мильгамма®

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Это особенно важно, если Вы принимаете:

- другие витамины;
- 5-фторурацил – применяется для лечения онкологических заболеваний;
- препараты леводопы – применяются для лечения болезни Паркинсона;
- изониазид или циклосерин – применяются для лечения туберкулеза;
- пеницилламин – применяется для лечения болезни Вильсона;
- эпинефрин и норэпинефрин – применяются при анафилаксии, остановке сердца, септическом шоке и низком кровяном давлении;
- сульфаниламиды – антибиотики, применяемые для лечения бактериальных инфекций.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Клинические исследования препарата Мильгамма® у беременных женщин не проводились. Применение препарата Мильгамма® в период беременности противопоказано.

Витамины В1, В6, В12 и лидокаин проникают в грудное молоко. Клинические исследования препарата Мильгамма® у кормящих женщин не проводились. Применение препарата Мильгамма® в период грудного вскармливания противопоказано.

Каких-либо негативных эффектов в отношении фертильности для препарата Мильгамма® не ожидается.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Препарат Мильгамма® не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако стоит соблюдать осторожность, учитывая возможность развития нежелательных реакций препарата.

Препарат Мильгамма® содержит бензиловый спирт

Препарат Мильгамма® содержит 40 мг бензинового спирта в 2 мл раствора для инъекций (1 ампула). Бензиловый спирт может вызвать аллергическую реакцию. Бензиловый спирт связан с риском развития тяжелых побочных эффектов, включая проблемы с дыханием (так называемый «синдром удушья») у маленьких детей. Минимальное количество бензинового спирта, при котором может возникнуть токсическое действие, неизвестно. Большие объемы следует использовать с осторожностью и только при необходимости, особенно у людей с нарушением функции печени или почек или во время беременности и кормления грудью из-за риска накопления и токсичности (метаболический ацидоз).

Если у Вас непереносимость бензинового спирта, перед применением данного лекарственного препарата обратитесь к лечащему врачу.

Препарат Мильгамма® содержит калий

Препарат Мильгамма содержит калий, менее 1 ммоль (39 мг) на ампулу (2 мл).

Препарат Мильгамма® содержит натрий

Препарат Мильгамма содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на ампулу (2 мл).

3. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МИЛЬГАММА®

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с листком-вкладышем либо рекомендациями лечащего врача или работника аптеки. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Препарат Мильгамма® доступен только по рецепту и под наблюдением врача.

Рекомендуемая доза:

В случаях выраженного болевого синдрома для быстрого достижения высокого уровня препарата в крови: 1 инъекция (2 мл) в сутки в течение 5-10 дней.

В дальнейшем после стихания болевого синдрома и при легких формах заболевания: 1 инъекция (2 мл) 2–3 раза в неделю в течение 2–3 недель. Переход на терапию лекарственной формой для приема внутрь (например, препаратом Мильгамма® композитум) рекомендуется осуществлять в наиболее возможный короткий срок.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста рекомендуются обычные режимы дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек рекомендуются обычные режимы дозирования.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетические данные и клинический опыт применения у пациентов с нарушением функции печени недоступны. Безопасность и эффективность у пациентов с нарушением функции печени не были установлены.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Достаточное количество данных отсутствует. Не применяйте препарат Мильгамма® у детей.

Способ применения

Инъекции выполняют глубоко внутримышечно.

Если Вы случайно использовали больше препарата Мильгамма®, чем следовало

Препарат Мильгамма® применяется под наблюдением врача. Маловероятно, что Вам введут избыточную дозу, однако сообщите врачу или медсестре, если у Вас есть какие-либо опасения. Если Вам случайно ввели больше препарата, чем требуется, срочно обратитесь к врачу, который примет необходимые меры.

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по применению этого лекарства, обратитесь, пожалуйста, к лечащему врачу или работнику аптеки.

4. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Препарат Мильгамма® подобно всем лекарственным препаратам может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Редко – могут возникнуть не более чем у 1 человека из 1000

со стороны иммунной системы:

аллергические реакции (кожная сыпь, затрудненное дыхание, анафилактический шок, отек Квинке);

Очень редко – могут возникнуть не более чем у 1 человека из 10 000

со стороны сердечно-сосудистой системы:

тахикардия;

со стороны кожи и подкожных тканей:

повышенное потоотделение, акне, зуд, крапивница;

Частота неизвестна – исходя из имеющихся данных, частоту определить невозможно

со стороны желудочно-кишечного тракта:

рвота;

со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:

судороги;

со стороны нервной системы:

головокружение, спутанность сознания;

со стороны сердечно-сосудистой системы:

брадикардия, аритмия;

общие расстройства и нарушения в месте введения:

раздражение в месте введения препарата;

при быстром введении или при передозировке возможны системные реакции.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. К ним относятся и любые нежелательные реакции, не указанные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Республика Армения «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Кыргызская республика Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

Российская Федерация Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

5. ХРАНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МИЛЬГАММА®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте, так чтобы ребенок не мог увидеть его.

Храните ампулы в картонной упаковке, чтобы защитить их от света.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на ампуле или на картонной пачке после «Годен до». Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Храните препарат в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препарат, который больше не потребуются. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ И ПРОЧИЕ СВЕДЕНИЯ

Препарат Мильгамма® содержит:

Действующими веществами являются: тиамин гидрохлорид, пиридоксин гидрохлорид, цианокобаламин, лидокаин гидрохлорид.

2 мл раствора для внутримышечного введения (1 ампула) содержит: тиамин гидрохлорид (витамин B1) 100 мг, пиридоксин гидрохлорид (витамин B6) 100 мг, цианокобаламин (витамин B12) 1 мг, лидокаин гидрохлорид 20 мг.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: бензиловый спирт, натрия полифосфат, калия гексацаноферрат, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Внешний вид препарата Мильгамма® и содержимое упаковки

Прозрачный раствор красного цвета с характерным запахом.

Раствор для внутримышечного введения.

По 2 мл в ампуле из коричневого светозащитного гидролитического стекла типа I, на ампулу краской наносят белую точку.

По 5 ампул в поддоне из ПВХ с разделителями.

По 1, 2, 5 поддонов из ПВХ (по 5 ампул в поддоне) вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Держатель регистрационного удостоверения

Держатель регистрационного удостоверения

Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ / Woerwag Pharma GmbH & Co. KG
Флюгфельд-Аллеэ 24, 71034 Беблинген, Германия / Flugfeld-Allee 24, 71034 Boeblingen, Germany.

Производитель

Солюфарм Фармацойтише Эрцойгниссе ГмбХ / Solupharm
Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH

Индустриштрассе 3, 34212 Мельзунген, Германия / Industriestr. 3, 34212 Melsungen, Germany.

Представители держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Республика Армения

ООО «НАТАЛИ ФАРМ»

0065, г. Ереван, 3-й пер. Тычины, д. 2/2.

Тел.: +374 (91) 52-77-85

Электронная почта: natalipharma@bk.ru

Республика Беларусь

Представительство командитного товарищества «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ»

(Германия) в Республике Беларусь

220004, г. Минск, ул. Раковская, 12, офис 201.

Тел./факс: +375 (17) 357-59-42

Электронная почта: info@woerwagpharma.by

Республика Казахстан и Кыргызская Республика

Представительство «WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG» («ВЕРВАГ ФАРМА ГмбХ энд Ко.КГ» «WOERWAG PHARMA GmbH and Co.KG»)

А15Т0С9, г. Алматы, Бостандыкский район, улица Тимирязева, дом 28В, офис 310.

Тел./факс: +7 (727) 341-09-75, +7 (727) 341-09-76

Электронная почта: info@woerwagpharma.kz

Российская Федерация

ООО «Верваг Фарма»

121170, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4.

Тел.: +7 (495) 382-85-56

Электронная почта: adr@woerwagpharma.ru

Листок-вкладыш пересмотрен

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза <https://eesc.eaunion.org/>.

Листок-вкладыш доступен на всех языках Союза на веб-сайте Союза.

действием, в том числе витаминов группы В. Крупные РКИ и метаанализы показывают, что комбинация тиамина, пиридоксина и кобаламина в высоких дозах сокращает длительность приема НПВП примерно на 50 %, обеспечивая более быстрое и выраженное уменьшение боли без увеличения побочных эффектов [27–31]. Наши эпидемиологические данные (высокая доля хронической боли) косвенно указывают на то, что стратегическое включение комбинации тиамина, пиридоксина и кобаламина с первых дней лечения способно снизить риск хронизации, особенно у пациентов с рецидивирующими эпизодами.

Многоцентровое исследование «МИНЕРВА» подтвердило, что парентеральное введение Мильгаммы® в острой фазе и переход на таблетированную форму (Мильгамма® Композитум) повышают приверженность и сохраняют нейротропный эффект при минимальной частоте нежелательных явлений (0,3 %) [32, 35].

Авторы большинства приведенных исследований указывают на необходимость дальнейшего подтверждения эффективности нейротропных витаминов в рамках проспективных и масштабных исследований.

Ограничения

Следует учитывать и ограничения нашего анализа. Это от-

сутствие данных о фактическом назначении нейротропных витаминов группы В в рутинной практике, что не позволяет напрямую оценить их применение в изучаемой популяции, а также невозможность стратификации по тяжести болевого синдрома. Кроме того, охват только амбулаторного звена здравоохранения может не отражать полную картину обращаемости по поводу боли в спине. Перспективами дальнейших исследований являются включение оценки назначаемых схем терапии, динамики болевого синдрома с использованием шкал (например, ВАШ), а также проведение проспективных наблюдательных и интервенционных исследований для анализа клинической и фармакоэкономической эффективности комбинированной терапии с участием витаминов группы В в условиях реальной клинической практики.

Заключение

Исследование подтвердило высокую распространенность неспецифической боли в спине в различных регионах Казахстана, с преобладанием хронических форм и сезонной динамикой. Это подчеркивает необходимость своевременного, комплексного и патогенетически обоснованного подхода к лечению. С учетом ограничений

стандартной терапии и частого нейропатического компонента актуально включение в схемы лечения нейротропных витаминов группы В. Комбинация витаминов В1, В6 и В12 обладает доказанным анальгезирующим и нейропротективным действием, снижает потребность в НПВП и способствует профилактике хронизации боли. Внедрение патогенетически обоснованной и персонализированной терапии, включающей витамины группы В, может способствовать повышению эффективности лечения, сокращению длительности приема НПВП и снижению риска перехода боли в хроническую форму, что особенно важно в условиях амбулаторной практики.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке ТОО «БЕРВАГ ФАРМА КАЗАХСТАН» в Республике Казахстан в 2025 году.

Конфликт интересов

У авторов отсутствует конфликт интересов, о котором следует заявить. Соавторы ознакомились с содержанием рукописи и согласны с ним, подтверждая отсутствие финансовой заинтересованности и отсутствие влияния на результаты. Представленная работа является оригинальной и не находится на рассмотрении в каком-либо другом издании.

Список литературы

1. Ferreira M.L. et al. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023; 6 (5):e316–e329.
2. Low back pain [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/low-back-pain>, свободный.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Lond. Engl.* 2020; 10258(396):1204–1222.
4. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *The Lancet.* 2012; 9814(379):482–491.
5. Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur J Pain.* 2013; 17(1):5–15.
6. Psychological Approaches to Pain Management: Third Edition: A Practitioner's Handbook [Электронный ресурс]. Guilford Press. – Режим доступа: <https://www.guilford.com>.
7. Stevans JM, Delitto A, Khoja SS, et al. Risk Factors Associated With Transition From Acute to Chronic Low Back Pain in US Patients Seeking Primary Care. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(2):2037371.
8. Доронин Б.М., Доронина О.Б. Некоторые актуальные вопросы диагностики и лечения боли в спине. *Неврология Нейропсихиатрия Психосоматика.* 2010; 4: 24–28/ Doronin B.M., Doronina O.B. Nekotorye aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya boli v spine. *Nevrologiya Neyropsikhiatriya Psikhosomatika.* 2010; 4: 24–28.
9. Чурюканов М.В., Качановский М.С., Кузьмина Т.И. Современный взгляд на этиопатогенез боли в спине и подходы к ведению пациента. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 9:51–55./Churyukanov M.V., Kachanovskiy M.S., Kuzminova T.I. Sovremennyy vzglyad na etiopatogenez boli v spine i podkhody k vedeniyu patsienta. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2018; 9:51–55.

10. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Нажмуудинов Р.З., Яковлев Е.В. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнительная оценка безопасности и эффективности Кратковременного применения Ацеклофенака и МЕЛоксикама у пациентов с вертеброгенными дорсалгиями. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 3 (20)/ Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Nazhmutdinov R.Z., Yakovlev E.V. Issledovanie KAMELIYA: sravnitel'naya otsenka bezopasnosti i effektivnosti kratkovremennogo primeneniya Atseklufenaka i MELoksikama u patsientov s vertebrogennymi dorsalgiiyami. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya. 3 (20).
11. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. Aging Dis. 2018; 1(9):143–150.
12. Лазебник Л.Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., Бакулина Н. В., Барановский А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Экспериментальная И Клиническая Гастроэнтерология. 2018; 3:4–18/ Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovskiy A., et al. Rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu ezofago-gastro-entero-kolopatii, indutsirovannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2018; 3:4–18.
13. Шостак Н.А., Клименко А.А. Новые аспекты действия миорелаксантов при заболеваниях позвоночника. Клиницист. 2006; 1:49–54./ Shostak N.A., Klimenko Alesya Aleksandrovna. Novye aspekty deystviya miorelaksantov pri zabolevaniyakh pozvonochnika. Klinitsist. 2006; 1:49–54.
14. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. Am. Fam. Physician. 2009; 12 (80):1371–1378.
15. Patient education: Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) (Beyond the Basics) – UpToDate [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.uptodate.com>, свободный.
16. What is the maximum safe duration for ibuprofen use? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://droracle.ai>, свободный.
17. Vom Hofe I, Stricker BH, Ikram MK, Wolters FJ, Ikram MA. Long-Term Exposure to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Medication in Relation to Dementia Risk. J Am Geriatr Soc. 2025; 73(5):1484–1490.
18. Xiong Y, Liu Y, Zhou J, Shang X, He H, Li G, Chen S, Li J. Clinical Practice Guidelines for Topical NSAIDs in the Treatment of Sports Injuries. J. Evid.-Based Med. 2025; 1(18):e12661.
19. Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, Parfenov VA, Churyukanov MV, Guekht AB. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. Zhurnal Nevrol. Psikhiatrii Im SS Korsakova. Media Sphere Publishing Group. 2018; 12(118):100.
20. See S., Ginzburg R. Choosing a Skeletal Muscle Relaxant. Am. Fam. Physician. 2008; 3 (78):365–370.
21. Gunn C.C., Milbrandt W.E. Early and Subtle Signs in Low-Back Sprain. Spine. 1978; 3:267.
22. Myofascial Pain. Physiopedia. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.physio-pedia.com>, свободный.
23. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли. 2018; 458./ Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Abuzarova G.R. et al. Nevropaticheskaya bol': klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu boli. Rossiyskiy zhurnal boli. 2018; 458..
24. Левин О. С. Прерабалин («Лирика») в лечении нейропатической боли: к 10-летию практики применения в России. СТПН. 2017; 1./ Levin O.S. Pregabalin (“Lyrica”) v lechenii neyropaticheskoy boli: k 10-letiyu praktiki primeneniya v Rossii. STPN. 2017; 1.
25. Nava-Mesa M.O., Aispuru Lanche G.R. Papel de las vitaminas B, tiamina, piridoxina y cianocobalamina en el dolor de espalda y otras condiciones musculoesqueléticas: revisión narrativa. Med. Fam. SEMERGEN. 2021; 8(47):551–562.
26. Parfenov V.A. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins: 6. Neurol. Neuropsychiatry Psychosom. 2022; 6(14):98–102.
27. Paez-Hurtado A.M., Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. Nutr. Neurosci. 2023; 3(26):235–253.
28. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS Neurosci Ther. 2020; 26:5–13.
29. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. BioMed Res. Int. 2021; 9968228.
30. Calderon-Ospina C.-A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. Pain Med. Malden Mass. 2020; 4(21):766–781.
31. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A. B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain. Neurol. Neuropsychiatry Psychosom. 2020; 5(12):117–122.
32. Данилов А.Б. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? РМЖ. 2010; 35./Danilov A.B. Lechenie ostroy boli v spine: vitaminy gruppy “V” ili NPVP? RMZh. 2010; 35.
33. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной поясничнокрестцовой радикулопатии: 5. Международный Неврологический Журнал. Украина. 2011; 5:40–46./ Levin O.S., Moseykin I.A. Kompleks vitaminov gruppy B (Milgamma) v lechenii diskogennoy poynasnichnokreststsovoy radikulopatii: 5. Mezhdunarodnyy Nevrologicheskii Zhurnal. Ukraina. 2011; 5:40–46.
34. Mimenza Alvarado A., Aguilar Navarro S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. J. Diabetes Res. 2016:4078695.
35. Баринов А.Н., Махинов К.А., Комарова О.А. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгических синдромах). РМЖ. 2016; 24:1650–1656./ Barinov A.N., Makhinov K.A., Komarova O.A. Predvaritel'nye rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo vserossiyskogo nablyudeniya «MINERVA» (Milgamma pri zabolevaniyakh NERVnoy sistemy i Algicheskikh sindromakh). RMZh. 2016; 24:1650–1656.

Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

В.А. Парфенов, Л.М. Антоненко

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Наиболее эффективным методом лечения вестибулярного головокружения при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении, болезни Меньера, вестибулярном нейроните является применение бетагистина гидрохлорида (Бетасерк®). Для лечения центрального вестибулярного головокружения при мигрень-ассоциированном головокружении, остром нарушении мозгового кровообращения разработаны эффективные схемы комплексной терапии, включающие наряду с препаратами других фармакологических групп бетагистина гидрохлорид, который улучшает кровообращение вестибулярных структур, способствует ускорению вестибулярной компенсации и профилактике повторных приступов головокружения. Большое значение имеет сочетание медикаментозной терапии с применением современных методов реабилитации заболеваний вестибулярной системы, которые способствуют более быстрому и полному восстановлению вестибулярной функции. Высокоэффективны методы аппаратной реабилитации на стабилографической платформе с биологической обратной связью. Успех лечения зависит от правильности поставленного диагноза. Диагностика периферического и центрального вестибулярного головокружения часто вызывает трудности. Существенная причина этого – неосведомленность врачей о методах диагностики основных вестибулярных заболеваний на амбулаторном приеме. Важным является соблюдение протокола исследования вестибулярной системы, поскольку использование и правильная оценка диагностических проб в большинстве случаев позволяют определить уровень поражения вестибулярного анализатора и поставить правильный диагноз.

В статье описаны заболевания, являющиеся наиболее частыми причинами вестибулярного головокружения. Обсуждаются наиболее эффективные методы их лечения и современные реабилитационные методики.

Ключевые слова: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; болезнь Меньера; вестибулярный нейронит; мигрень-ассоциированное головокружение; церебральный инсульт; бетагистина гидрохлорид; вестибулярная реабилитация.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):56–60.

Major diseases manifesting by vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation

Parfenov V.A., Antonenko L.M.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia 11, Rossolimo St., Moscow 119021

Betahistine hydrochloride is the drug of choice for the treatment of vestibular vertigo in the presence of benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease, and vestibular neuronitis. Effective combination therapy regimens that contain, along with drugs from other pharmacological groups, betahistine hydrochloride that improves blood circulation in the vestibular structures, accelerates vestibular compensation, and prevents recurrent dizzy spells, have been elaborated to treat central vestibular vertigo in migraine-associated dizziness and in acute cerebrovascular accident. Of great importance is a combination of drug therapy and the current rehabilitation methods for vestibular diseases, which contribute to prompt and complete recovery of vestibular function. Biofeedback instrumental rehabilitation techniques using a stabilographic platform are highly effective. Successful treatment depends on the correctness of the established diagnosis. The diagnosis of peripheral and central vestibular vertigo frequently poses challenges. The essential reason for this is physicians' unawareness about outpatient methods for the diagnosis of major vestibular diseases when the patient is at a doctor. It is important to follow a vestibular system study protocol since the use and correct assessment of diagnostic tests in most cases make it possible to estimate the degree of vestibular analyzer injury and to make an accurate diagnosis.

The paper describes the diseases that are the most common causes of vestibular vertigo. The most effective methods for their treatment and current rehabilitation methods are discussed.

Key words: benign paroxysmal positional vertigo; Meniere's disease; vestibular neuronitis; migraine-associated dizziness; stroke; betahistine hydrochloride; vestibular rehabilitation

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Antonenko LM. Major diseases manifesting by vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(2):56–60.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-56-60>

Совершенствование методов лечения и реабилитации пациентов с жалобами на головокружение – одна из самых важных проблем современной амбулаторной практики, поскольку головокружение является клиническим проявлением более 80 заболеваний [1]. Причиной головокружения могут быть заболевания, различные по патофизиологии и анатомическому субстрату: дисфункция вестибулярной системы, тревожные расстройства, нарушения мозгового кровообращения, дегенеративные заболевания ЦНС, патология сердечно-сосудистой системы. Клинический и патогенетический полиморфизм головокружения определяет его широкую распространенность. По данным ряда авторов [2], более 30 % людей старше 60 лет испытывали головокружение в течение жизни. Вестибулярное головокружение, которое клинически проявляется как ощущение вращения окружающих предметов или собственного тела в пространстве, встречается более чем у 5 % взрослого населения [3, 4]. Наиболее часто вестибулярное головокружение наблюдается у женщин среднего возраста [3].

Основными причинами *центрального вестибулярного головокружения*, которое возникает при поражении структур ЦНС, являются сосудистые и демиелинизирующие заболевания головного мозга, такие как мигрень, нарушение мозгового кровообращения, рассеянный склероз [3–6]. При этих заболеваниях головокружение в подавляющем большинстве случаев сочетается с признаками поражения других отделов ЦНС за пределами вестибулярного анализатора. Центральное вестибулярное головокружение может сопровождаться различными формами центрального нистагама. Показано, что центральное вестибулярное головокружение являлось причиной обращения пациентов за амбулаторной помощью в 13 % случаев [7].

Наиболее частой причиной *периферического вестибулярного головокружения*, связанного с пора-

жением периферического отдела вестибулярного анализатора (лабиринта и вестибулярного нерва), являются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярный нейронит [4–10].

Подбор эффективных методов лечения головокружения – сложная задача, учитывая патогенетический полиморфизм данного синдрома. На протяжении почти полувека для лечения вестибулярных расстройств, сопровождающихся головокружением, с успехом используется бетагистина гидрохлорид (Бетасерк®), который впервые зарегистрирован в 1968 г. в Канаде. Эффективность бетагистина гидрохлорида при головокружении связывают с влиянием на H1-рецепторы сосудов внутреннего уха, а также с опосредованным воздействием на H3-гистаминовые рецепторы вестибулярных ядер ЦНС [7–14]. Результатом этого являются улучшение микроциркуляции, снижение проницаемости капилляров, нормализация давления эндолимфы в вестибулярном лабиринте и улитке внутреннего уха, увеличение кровотока в основной артерии [13]. Бетагистина гидрохлорид ускоряет процесс восстановления вестибулярных нарушений, облегчает процесс центральной вестибулярной компенсации за счет снижения генерации потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер [11, 14]. Этот эффект бетагистина гидрохлорида был подтвержден в экспериментальных исследованиях на животных и в клинических плацебоконтролируемых исследованиях [7, 11]. Бетагистина гидрохлорид имеет очень сильный аффинитет к гистаминовым H3-рецепторам и слабый аффинитет к гистаминовым H1-рецепторам [11, 12]. Взаимодействие с H3-рецепторами может являться главным механизмом, посредством которого реализуются клинические эффекты бетагистина [12]. В экспериментах на животных выявлено отчетливое снижение электрической ак-

тивности вестибулярных ядер после введения бетагистина гидрохлорида [14].

Основные эффекты бетагистина гидрохлорида, такие как нормализация давления эндолимфы в лабиринте, улучшение микроциркуляции в структурах внутреннего уха, улучшение вестибулярной компенсации за счет влияния на центральные вестибулярные структуры, позволяют применять препарат для лечения заболеваний, сопровождающихся и центральным, и периферическим вестибулярным головокружением.

Эффективность бетагистина гидрохлорида при вестибулярном головокружении различной этиологии была показана во многих исследованиях, проведенных в разных странах.

Одним из самых масштабных исследований влияния бетагистина гидрохлорида (Бетасерк®) в дозе 48 мг/сут при приеме в течение 3 мес на качество жизни и выраженность головокружения было международное многоцентровое открытое постмаркетинговое наблюдательное исследование OSVaLD [15]. В нем участвовали 2032 пациента старше 18 лет с рецидивирующим периферическим вестибулярным головокружением, которые наблюдались в 389 клинических центрах 13 стран мира. Для оценки эффективности лечения использовали шкалу снижения качества жизни вследствие головокружения (DHI), госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), опросник общего состояния здоровья (SF-36v2). Результаты исследования свидетельствовали об эффективности лечения бетагистина гидрохлоридом вестибулярного головокружения различной этиологии: за 3 мес лечения средний балл по шкале DHI снизился на 37 %, что указывало на достоверное ($p < 0,001$) улучшение качества жизни пациентов с вестибулярным головокружением. Также отмечены достоверное уменьшение тревоги и депрессии ($p < 0,001$) по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и существенное улучшение общего состояния здоро-

вья по опроснику SF-36v2. Улучшение эмоционального состояния пациентов в этом исследовании не позволяет однако ответить на вопрос о его причинно-следственной связи, но может быть поводом для более детального изучения этого вопроса в других исследованиях. В исследовании OSVaLD выявлено положительное влияние бетагистина гидрохлорида на восстановление вестибулярной функции в процессе вестибулярной реабилитации. Отмечены также хорошие переносимость и безопасность бетагистина гидрохлорида [15].

Проведенное в Италии многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, которое завершилось в 2003 г., показало на примере 144 пациентов с болезнью Меньера или ДППГ достоверное снижение частоты, интенсивности и длительности повторных приступов головокружения у больных, принимавших Бетасерк®, по сравнению с плацебо [16].

Самой частой причиной периферического вестибулярного головокружения, по данным разных авторов, является ДППГ [5]. Основной клинический признак ДППГ – приступы вращательного головокружения, длительностью до нескольких минут, в большинстве случаев сопровождающиеся тошнотой, нередко рвотой, возникающие при изменении положения головы. Наиболее характерно появление головокружения, когда пациент поворачивается в постели с боку на бок, садится после сна, наклоняется или запрокидывает голову назад. Иногда пациент может проснуться ночью с ощущением головокружения, тошноты. ДППГ наиболее часто встречается у пациентов 50–70 лет, хотя может развиваться в любом возрасте. Выделяют идиопатическую и симптоматическую формы ДППГ. Наиболее часто встречается идиопатическая, или дегенеративная, форма, которая в 2 раза чаще возникает у женщин. Симптоматическая форма может являться осложнением черепно-мозговой травмы, воспалительных заболеваний периферического отдела вестибулярного анализатора. Частота симптоматических форм ДППГ не зависит от пола и возраста, может встречаться также у детей. Симптомы ДППГ нередко возникают у пациентов, вынужденных длительное время

соблюдать постельный режим из-за тяжелого заболевания [5, 17]. На симптоматическую форму приходится не более 10 % всех случаев ДППГ [4, 5, 17].

Патогенетические механизмы развития ДППГ связаны с раздражением рецепторов вестибулярного аппарата отолитами (кристаллами карбоната кальция). Отолиты отделяются от отолитовой мембраны маточки вследствие травмы или дегенеративных процессов. Притягиваясь друг к другу, они могут образовывать отолитовый конгломерат, который, перемещаясь по каналу, вызывает смещение эндолимфы, что активирует рецепторные клетки. В результате в ствол головного мозга поступают различные импульсы от двух лабиринтов и возникают головокружение и нистагм [4, 5, 9, 10, 18, 19]. Приступ головокружения при ДППГ часто сопровождается вегетативными реакциями: тошнотой, рвотой, подъемом артериального давления. Диагностика ДППГ основывается на характерных жалобах, анамнезе и клинической картине заболевания. Подтверждением диагноза ДППГ является возникновение у пациента типичного эпизода головокружения с периферическим позиционным нистагмом при проведении провокационных проб. Широко используются проба Дикса–Холлпайка для диагностики отолитиаза заднего полукружного канала и проба МакКлюра–Пагини для выявления поражения горизонтального полукружного канала [4, 5, 9, 10, 18, 19].

Наиболее эффективным методом лечения ДППГ является проведение лечебных маневров, которые выполняет врач. В ходе маневра происходят выведение отолитов из полукружных каналов лабиринта в область преддверия и более быстрое их растворение. Использование позиционных маневров Семонта и Эпли в 90 % случаев позволяет добиться улучшения состояния пациентов с ДППГ в течение недели [4, 18, 19]. Методы медикаментозной терапии ДППГ используются для ускорения процесса восстановления вестибулярной функции. Препаратом выбора может являться бетагистина гидрохлорид (Бетасерк®), который уменьшает ощущение головокружения, ускоряет процесс вестибулярной реабилитации [15]. Бетаги-

стина гидрохлорид рекомендуется в дозе 48 мг/сут в течение 2–3 мес, что позволяет уменьшить частоту рецидивов заболевания [16].

Второй по частоте причиной обращения пациентов с жалобами на повторяющиеся приступы головокружения вращательного характера является болезнь Меньера [4, 5, 20]. Болезнь обычно начинается в среднем возрасте (30–50 лет), мужчины и женщины болеют одинаково часто [4, 5, 20]. Патогенетические механизмы заболевания обусловлены развитием эндолимфатического гидропса (водянки). Приступы головокружения предположительно связаны с появлением дефекта рейснеровой мембраны перепончатого лабиринта в результате ее растяжения и смешиванием разных по электролитному составу эндолимфы и перилимфы [4, 5, 7, 9, 20]. Диагностика болезни Меньера основывается на характерной клинической картине: приступы вращательного головокружения, длительностью до нескольких часов, которые сопровождаются тошнотой, рвотой возникают независимо от времени суток и положения больного. Часто головокружение сопровождается нарастающим шумом и неприятными ощущениями заложенности, наполнения или давления в ухе. Течение заболевания хроническое, на фоне повторяющихся приступов вращательного головокружения прогрессирует снижение слуха [4, 5, 20].

Для лечения болезни Меньера назначают бессолевую диету (ограничение соли до 1–1,5 г в сутки). Показан курсовой прием диуретиков и бетагистина гидрохлорида [4, 5, 20]. Бетагистина гидрохлорид одобрен во многих странах мира для лечения болезни Меньера [11, 16]. Под влиянием бетагистина гидрохлорида происходит уменьшение количества приступов вестибулярного головокружения и их выраженности [11, 16]. Стандартная доза препарата составляет 48 мг/сут. В настоящее время в ряде европейских клиник при тяжелом течении болезни Меньера с хорошим эффектом применяются схемы лечения с более высокими дозами бетагистина гидрохлорида (144–480 мг/сут) [12, 21].

В комплексное лечение болезни Меньера целесообразно включать вестибулярную реабилитацию, ко-

торая способствует более быстрой и полной компенсации вестибулярной дисфункции. Современным методом реабилитации вестибулярных нарушений является реабилитация на стабิโลграфической платформе с биологической обратной связью. Комплекс упражнений для вестибулярной гимнастики необходимо подбирать индивидуально, исходя из особенностей вестибулярной дисфункции при болезни Меньера [4, 5, 22].

Вестибулярный нейронит – 3-я по частоте причина периферического головокружения после ДППГ и болезни Меньера [4, 5, 9]. В литературе обсуждается вирусная и сосудистая этиология вестибулярного нейронита. В пользу вирусной этиологии свидетельствуют случаи возникновения заболевания после вирусной инфекции, обнаружение повышения титров антител к вирусу простого герпеса. Однако достоверных подтверждений ни одной из теорий до настоящего времени не получено [4, 5]. Заболевание проявляется приступом сильного вращательного головокружения, тошнотой, рвотой, неустойчивостью при ходьбе. Длительность приступа головокружения – от нескольких часов до нескольких суток. Затем оно прекращается, но остается нарушение равновесия, которое сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Диагностика вестибулярного нейронита базируется на основных клинических проявлениях: остро возникающий приступ сильного системного головокружения с тошнотой, рвотой, шаткостью и падением при ходьбе, длящийся от нескольких часов до нескольких дней, резко усиливающийся при движении, сопровождающийся спонтанным горизонтально-ротаторным нистагмом и иллюзией движения окружающих предметов (осциллопсией). При нейровестибулярном исследовании выявляются спонтанный горизонтально-ротаторный нистагм, направленный в сторону здорового уха, снижение или отсутствие на стороне поражения горизонтального вестибулоокулярного рефлекса (положительная проба Хальмаги). При проведении калорической пробы на пораженной стороне снижена или отсутствует реакция на калорическую стимуляцию [4, 5].

Лечение вестибулярного нейронита в остром периоде носит симптома-

тический характер: назначают вестибулолитические и противорвотные средства. Использование бетагистина гидрохлорида в суточной дозе 48 мг способствует ускорению процессов вестибулярной компенсации и нейропластичности [4, 5, 9–11]. Бетагистина гидрохлорид ослабляет избыточную активацию вестибулярных рецепторов, уменьшая выраженность головокружения, не вызывая угнетения вестибулярной функции [4, 9, 11]. Для ускорения вестибулярной реабилитации целесообразно применять аппаратную реабилитацию на стабิโลграфической платформе с биологической обратной связью. Важная роль в лечении вестибулярного нейронита принадлежит вестибулярной гимнастике, которую необходимо назначать уже через 3–4 дня после начала заболевания [4, 5, 22].

Причиной центрального вестибулярного головокружения может являться *мигрень-ассоциированное головокружение*. Приступ головокружения, длительностью от нескольких минут до нескольких часов, может возникнуть внезапно, не зависит от положения пациента, может сопровождаться тошнотой, иногда рвотой, фото- и фонофобией. Нередко приступ головокружения сочетается с головной болью, но иногда головная боль может отсутствовать. Для уменьшения выраженности головокружения в период приступа может быть рекомендовано применение бетагистина гидрохлорида в дозе 48 мг/сут. Для профилактики мигрень-ассоциированного головокружения используют препараты, эффективные для предупреждения приступов мигрени: бета-блокаторы, антидепрессанты, антагонисты кальция, антиконвульсанты [4, 5, 23, 24].

Одной из наиболее опасных причин центрального вестибулярного головокружения является инсульт в вертебробазилярной системе головного мозга. Однако изолированное вестибулярное головокружение может быть обусловлено инсультом крайне редко (около 0,7 % случаев) [4, 25]. Значительно чаще оно сопровождается другими очаговыми неврологическими симптомами, связанными с поражением ствола мозга и мозжечка (синдром Валленберга–Захарченко). Согласно данным исследований, про-

веденных ранее на нашей кафедре [25], вестибулярное головокружение является редким неврологическим синдромом при острых нарушениях мозгового кровообращения. Среди пациентов с вестибулярным головокружением, госпитализированных в стационар с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения», инсульт был выявлен только в 22 % случаев, у 66 % пациентов причиной развития приступа вестибулярного головокружения было ДППГ.

Лечение и профилактика инсульта – сложная многоуровневая задача. Она включает в себя лечение гипертонической болезни, атеросклероза, кардиальной патологии, нарушения свертывающей системы крови, которые являются причиной развития церебрального инсульта. У больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, необходимо проводить длительную вторичную профилактику инсульта, включающую прием антиагрегантов или антикоагулянтов, гипотензивных и гиполипидемических препаратов. В качестве симптоматического средства для уменьшения выраженности головокружения и ускорения вестибулярной компенсации целесообразно назначать бетагистина гидрохлорид в дозе 48 мг/сут [26].

Современные методы лечения и реабилитации головокружения позволяют добиться полного регресса симптомов вестибулярных расстройств у большинства пациентов. Одним из наиболее эффективных медикаментозных средств для лечения вестибулярного головокружения является бетагистина гидрохлорид (Бетасерк®), который показал свою эффективность как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии вестибулярных расстройств. Сочетание медикаментозных методов лечения с вестибулярной реабилитацией, включающей аппаратные методы реабилитации на стабิโลграфической платформе, способствует более быстрому и полному восстановлению вестибулярной функции.

Эффективность лечения вестибулярного головокружения зависит от своевременности и правильности диагностики его причин. По данным разных исследований, выявляется низкий уровень диагностики причин голово-

БЕТАСЕРК®

бетагистин

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Бетасерк®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Бетагистин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки 8 мг, 16 мг и 24 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нервная система. Другие препараты для лечения нервной системы. Средства для устранения головокружения. Бетагистин
Код АТХ N07CA01

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- синдром Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов, включая головокружение (сопровождающееся тошнотой и рвотой), шум в ушах, прогрессирующее снижение слуха (тугоухость)
- симптоматическое лечение вестибулярного головокружения

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата
- феохромоцитома

Необходимые меры предосторожности при применении

При наличии состояний, указанных в данном разделе, перед применением препарата следует обратиться к врачу.

Особые группы пациентов

Пациенты с бронхиальной астмой и/или язвенной болезнью желудка в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения препаратом Бетасерк®.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Специальных исследований по изучению взаимодействия не проводилось. На основании данных *in vitro*, не ожидается взаимодействия с ферментами цитохрома P450 *in vivo*.

Результаты исследований *in vitro* показали, что метаболизм бетагистина подавляется препаратами, которые подавляют моноаминоксидазу (MAO), включая подтип В (например, селегинин). Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Бетасерк® и ингибиторов MAO (включая селективные MAO-B).

Так как бетагистин является аналогом гистамина, при совместном назначении препарата Бетасерк® с антигистаминными препаратами возможно снижение эффективности одного из препаратов.

Специальные предупреждения

Беременность и период лактации

Данных по безопасности применения препарата Бетасерк® у беременных женщин недостаточно. Потенциальный риск для плода человека и новорожденных неизвестен. Бетасерк® не следует применять во время беременности, если только предполагаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Не известно, проникает ли бетагистин в грудное молоко. При необходимости назначения препарата Бетасерк® кормящей женщине, следует отменить грудное вскармливание.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Бетагистин применяют для лечения синдрома Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов: головокружением, снижением слуха, шумом в ушах, а также для симптоматического лечения вестибулярного головокружения. Оба состояния могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и работать с другими механизмами.

По данным клинических исследований, изучавших влияние данного препарата на способность водить автомобиль или работать с механизмами, Бетасерк® не влиял или имел незначительное влияние на эту способность.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Взрослые

Таблетки 8 и 16 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 24-48 мг, которую делят на 2-3 приема:

Таблетки 8 мг	Таблетки 16 мг
1-2 таблетки 3 раза в сутки	1/2-1 таблетка 3 раза в сутки

Таблетки 24 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 48 мг, разделенные на 2 приема.

Таблетки 24 мг
1 таблетка 2 раза в сутки

Длительность лечения

На протяжении лечения дозу корректируют в зависимости от терапевтического эффекта. Стабильный терапевтический эффект наступает после двух недель лечения. Наилучшие результаты иногда наблюдаются после нескольких месяцев лечения. Раннее начало лечения предупреждает потерю слуха на более поздних стадиях заболевания.

Дети и подростки: Бетасерк® не рекомендуется назначать лицам младше 18 лет, так как данных о безопасности и эффективности не достаточно.

Особые группы пациентов: не требуется особого подбора дозы препарата Бетасерк® у пожилых, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

МЕТОД И ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

Таблетки принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: тошнота, сонливость, боль в животе легкой и умеренной выраженности при дозе до 640 мг. Более серьезные осложнения (судороги, симптомы со стороны легких или сердца) наблюдались в случаях намеренной передозировки, особенно в комбинации с другими препаратами.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

При возникновении вопросов по приему препарата рекомендуем обращаться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, КОТОРЫЕ ПРОЯВЛЯЮТСЯ ПРИ СТАНДАРТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И МЕРЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ПРИНЯТЬ В ЭТОМ СЛУЧАЕ

Часто (по данным клинических исследований):

- тошнота, диспепсия.
- головная боль (часто сравнима с группой, принимавшей плацебо).

Частота неизвестна (по данным постмаркетингового опыта применения):

- реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), в том числе со стороны кожных покровов (отек Квинке, сыпь, зуд, крапивница).
- рвота, боль в животе, метеоризм (можно облегчить развитие этих симптомов, если принимать препарат во время еды или уменьшить дозу).

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК.
<http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – бетагистина дигидрохлорид 8 мг, или 16 мг, или 24 мг,

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и фармацевтического
контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «03» мая 2022г.
№N051664, N051662, N051657

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, с надписью «256» на одной стороне (для дозировки 8 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «267» с обеих сторон от риски (для дозировки 16 мг).

Таблетка делится на две равные половины.

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «289» с обеих сторон от риски (для дозировки 24 мг).

Разделительная риска предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения глотания, но не для деления на две равные дозы.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки 8 мг: По 30 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 16 мг: По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 24 мг: По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от света.
Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Майлан Лабораториз САС, Франция,
Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвиль,
Майар 01400

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Эбботт Хелска Продактс Б.В.,
С.Д. van Houtenlaan 36 Weesp 1381CP, Нидерланды.
тел.: +31(0)294-477000, факс: +31(0)294-480253,
электронный адрес: pv.qppv@abbott.com
Уполномоченный представитель производителя на территории Республики Казахстан:
ТОО «Абботт Казахстан», Казахстан, г. Алматы,
ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90
(тел. +7 727 244 75 44, факс +7 727 244 76 44,
электронный адрес pv.kazakhstan@abbott.com).

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Абботт Казахстан», Казахстан, г. Алматы,
ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90
(тел. +7 727 244 75 44, факс +7 727 244 76 44,
электронный адрес pv.kazakhstan@abbott.com).

кружения в амбулаторной практике [27, 28]. Наиболее значимыми причинами диагностических ошибок могут быть недостаточная осведомленность врачей о наиболее частых причинах вестибулярного головокружения, о клинических методах диагностики основных вестибулярных заболеваний [27, 28]. Проведение информативных

клинических проб Хальмаги, Дикса–Холлпайка, МакКлюра–Пагинни при осмотре пациентов с жалобами на головокружение и грамотная их оценка в большинстве случаев позволяют определить уровень поражения вестибулярного анализатора и поставить правильный диагноз на амбулаторном приеме [4, 5, 27, 28].

Для улучшения диагностики вестибулярных расстройств целесообразно проведение образовательных лекций, обучающих циклов по диагностике и лечению причин головокружения в рамках циклов повышения квалификации терапевтов, неврологов, отоларингологов [27, 28].

Список литературы:

1. Морозова СВ, Зайцева ОВ, Налетова НА. Головокружение как медико-социальная проблема. Русский Медицинский Журнал. 2002;(4):164. [Morozova SV, Zaitseva OV, Naletova NA. Dizziness as a health and social problem. Russkii Meditsinskii Zhurnal. 2002;(4):164 (In Russ.).]
2. Colledge NR, Barr-Hamilton RM. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. BMJ. 1996 Sep 28;313(7060):788–92.
3. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. Neurology. 2005 Sep 27;65(6):898–904.
4. Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки. Учебное пособие. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011. 190 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. Golovokruzhenie diagnostika, lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki [Dizziness: diagnosis, treatment, common diagnostic errors]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 190 p.]
5. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.
6. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer; 2000. 504 p.
7. Redon C, Lopez C, Bernard-Demanze L, et al. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. J Clin Pharmacol. 2011 Apr;51(4):538–48. doi: 10.1177/00912700 10369241. Epub 2010 Oct 12.
8. Strupp M, Thurtell MJ, Shaikh AG, et al. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. J Neurol. 2011 Jul;258(7):1207–22. doi: 10.1007/s00415-011-5999-8. Epub 2011 Apr 2.
9. Kanashiro AMK, Pereira CB, Melo AC, et al. Diagnosis and treatment of the most frequent vestibular syndromes. Arq Neuropsiquiatr. 2005 Mar;63(1):140–4. Epub 2005 Apr 13.
10. Антоненко ЛМ, Бестужева НВ, Парфенов ВА. Применение препаратов бетастина при головокружении. Медицинский совет. 2014;(18):34–40. [Antonenko LM, Bestuzheva NV, Parfenov VA. The use of betahistine in dizziness. Meditsinskii sovet. 2014;(18):34–40. (In Russ.).]
11. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. CNS Drugs. 2001;15(11):853–70.
12. Lezius F, Adrion C, Mansmann U, et al. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Meniere's disease: a case series. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 Aug;268(8):1237–40. doi: 10.1007/s00405-011-1647-2. Epub 2011 May 29.
13. Meyer P, Schmidt R, Grutzmacher W, et al. Inner ear blood flow with betahistine – an animal experiment study. Laryngorhinootologie. 1994 Mar;73(3):153–6.
14. Tighilet B, Leonard J, Lacour M. Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. J Vestib Res. 1995 Jan-Feb;5(1):53–66.
15. Benecke H, Herminio Perez-Garrigues MD, Dinsuhaimi bin Sidek MD, et al. Effects of Betahistine on Patient-Reported Outcomes in Routine Practice in Patients with Vestibular Vertigo and Appraisal of Tolerability: Experience in the OSVaLD Study. Int Tinnitus J. 2010;16(1):14–24.
16. Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2003 Feb;260(2):73–7. Epub 2002 Sep 11.
17. Замерград МВ, Антоненко ЛМ. Посттравматическое головокружение. Неврологический журнал. 2012;(2):4–10. [Zamergrad MV, Antonenko LM. Posttraumatic vertigo. Nevrologicheskii zhurnal. 2012;(2):4–10. (In Russ.).]
18. Brandt T, Huppert I, Hecht J, et al. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6–17 years) of 125 patients. Acta Otolaryngol. 2006 Feb;126(2):160–3.
19. Fife TD. Benign paroxysmal positional vertigo. Semin Neurol. 2009 Nov;29(5):500–8. doi: 10.1055/s-0029-1241041. Epub 2009 Oct 15.
20. Gates GA. Meniere's disease review 2005. J Am Acad Audiol. 2006 Jan;17(1):16–26.
21. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease: comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. Acta Otolaryngol. 2008 May;128(5):520–4. doi: 10.1080/00016480701724912.
22. Morris AE, Lutman ME, Yardley L. Measuring outcome from vestibular rehabilitation, part II: refinement and validation of a new self-report measure. Int J Audiol. 2009 Jan;48(1):24–37. doi: 10.1080/14992020802314905.
23. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? J Neurol. 1999 Oct;246(10):883–92.
24. Crevits L, Bosman T. Migraine-related vertigo towards a distinctive entity. Clin Neurol Neurosurg. 2005 Feb;107(2):82–7.
25. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. Неврологический журнал. 2005;(6):28–32. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Peripheral vestibulopathy under the mask of a stroke. Nevrologicheskii zhurnal. 2005;(6):28–32. (In Russ.).]
26. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. Ishemicheskii insult [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
27. Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. Front Neurol. 2012 Nov 28;3:169. doi: 10.3389/fneur.2012.00169. eCollection 2012.
28. Pollak L. Awareness of benign paroxysmal positional vertigo in central Israel. BMC Neurol. 2009 Apr 22;9:17. doi: 10.1186/1471-2377-9-17.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 2015;7(2):56–60

Нейрореабилитация при ОНМК: этапы и возможности

28 февраля – 1 марта в Алматы (Казахстан) состоялся III-й Центрально-Азиатский Неврологический Форум «Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрореабилитологии», посвященный 95-летию КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова и ставший платформой для обсуждения современных клинических рекомендаций в неврологии и нейросоматике, новых технологий диагностики, лечения и реабилитации в неврологии, вопросов междисциплинарного взаимодействия в оценке коморбидных состояний, постковидных состояний в неврологии и направления диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний.

Актуальным вопросам нейрореабилитации и взаимодействия специалистов разного профиля в междисциплинарной бригаде у пациентов с ОНМК был посвящен доклад **Баранцевича Евгения Робертовича**, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, члена Президиума ЕАННН (Санкт-Петербург, Россия).

В начале выступления Евгений Робертович подчеркнул, что освещаемая тема является достаточно сложной и важной, так как реабилитационная медицина активно развивается, в том числе в отношении социально значимой патологии острых нарушений мозгового кровообращения. Количество таких пациентов не уменьшается, поэтому необходимо сосредоточиться на уменьшении процента инвалидности и возвращении пациентов к активной жизни. В Российской Федерации проведена систематизация представлений о том, как нужно вести пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), с транзиторной ишемической атакой (ТИА), а данное выступление было посвящено в первую очередь реабилитации при ишемическом инсульте и частично затронуло особенности ведения пациентов с геморрагическим инсультом. Несколько лет назад были подготовлены клинические рекомендации по ведению таких пациентов с указанием уровня достоверности доказательств значимого эффекта от применения медицинских вмешательств и уровня убедительности рекомендаций. Уровень достоверности доказательств отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения

медицинского вмешательства является истинным. Уровень убедительности рекомендаций отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» являются важным документом, который сейчас дополняется с учетом новых появившихся данных. В разделе № 4 этих клинических рекомендаций, которые представлены более чем на 150 страницах, рассматривается медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. В других разделах тоже достаточно подробно описаны и фармакологические подходы, и различные немедикаментозные методы реабилитации пациентов. Евгений Робертович в своем докладе уделил внимание основным моментам ведения таких пациентов, потому что медицинская реабилитация – комплексный процесс, который осуществляется на разных этапах и в разных отделениях.

Первый этап (I) медицинской реабилитации проводится в отделениях реанимации, интенсивной терапии и специализированных сосудистых отделениях, второй этап (II) – в условиях отделений медицинской реабилитации, третий этап (III) – в амбулаторных условиях. Кроме того, пациенты могут получать санаторно-курортное лечение и проходить те этапы медицинской реабилитации, которые основаны не только на использовании различных аппаратных методик, но и на использовании различных природ-

ных лечебных факторов.

Нейрореабилитация – это сложный, интегрированный процесс. В процессе восстановительного лечения больных после инсульта выделяют три уровня реабилитации:

- 1-й уровень нейрореабилитации – истинное восстановление нарушенных функций организма, которые полностью восстанавливаются или приближаются к исходному состоянию;
- 2-й уровень нейрореабилитации – компенсация, основанная на функциональном преобразовании сохранных систем мозга и предупреждающая развитие патологических состояний, препятствующих регрессу функционального дефицита. Если восстановительное лечение в рамках первого уровня направлено на восстановление непосредственно самой функции, то в результате компенсации появляется новая организация функции и исправляются ее отдельные нарушения;
- 3-й уровень нейрореабилитации – реадаптация, т.е. приспособление к дефекту. Реедаптация в рамках восстановительного лечения необходима в случаях выраженного структурно-функционального поражения мозга, при необратимости анатомического и функционального дефекта.

Первые два уровня восстановительного лечения рассматриваются в рамках медицинской реабилитации, а последний – в рамках социальной.

Все аспекты течения инсульта и его последствий с точки зрения

специализированного реабилитационного лечения можно разделить на пять уровней:

1. Патология, т.е. патофизиологические механизмы, лежащие в основе инсульта (в пределах данного уровня показано специфическое медикаментозное и/или хирургическое лечение).

2. Нарушение неврологических функций, т.е. нарушение функций специфических анатомо-физиологических структур (для устранения патологических проявлений данного уровня применяют, прежде всего, физические методы реабилитации).

3. Бытовая дезадаптация – ограничение или отсутствие возможности выполнять активные действия в рамках обычного для пациента существования (для повышения уровня бытовой адаптации также применяют физические методы реабилитации, в частности, эрготерапию).

4. Социальная дезадаптация – ущерб качеству жизни человека, вызванный как нарушением неврологических функций, так и бытовой дезадаптацией, который ограничивает выполнение его социальной роли (для уменьшения выраженности социального ущерба необходимо использовать весь арсенал методов восстановительного лечения, включая социальную реабилитацию).

5. Определенный уровень качества жизни как результат перенесенного инсульта, что отражает и степень восстановления функций, и уровень повседневной жизненной активности, и выраженность социальной адаптации человека.

Наиболее очевидными последствиями инсульта являются физические ограничения, однако в некоторых случаях не менее важными становятся психологические, когнитивные и социальные проблемы. Поэтому реабилитация, целью которой является уменьшение до минимума патологического воздействия инсульта на пациента и его жизнь, должна быть направлена на решение всех перечисленных проблем.

Известно, что периоды инсульта разделяются на острейший период, который составляет до трех суток, острый период (до 3-4 недель), ран-

ний восстановительный период (до шести месяцев), поздний восстановительный период (от 6 месяцев до 1 года) и резидуальный период (после 1 года). Современная медицина позволяет определять реабилитационный потенциал пациента достаточно рано. Но общий подход таков, что восстановление возможно в течение первых двух лет, то есть активное ведение пациента необходимо не только в первые четыре месяца после инсульта, а как минимум два года и дольше для того, чтобы компенсировать уже отсроченные явления.

Традиционно выделяются три ключевых этапа программы реабилитации после инсульта:

Первый этап: в этот период пациент находится в лежачем положении; нередко, при тяжелой форме инсульта, больной неподвижен. Но принципиально важно начинать реабилитацию на этом этапе. Потому что если что-то упущено, то на следующих этапах приходится бороться с осложнениями, и реабилитация будет значимо затруднена. В этот период реабилитационные мероприятия ограничены состоянием пациента и заключаются в систематическом переворачивании, специализированном противопролежневом массаже и проведении дыхательной гимнастики. Специалисты по медицинской реабилитации постоянно разговаривают с пациентом даже при отсутствии у него выраженной реакции на речь: пассивное слушание активизирует внимание, постепенно возвращается понимание речи. Первый этап восстановления длится от нескольких суток до нескольких месяцев в зависимости от степени тяжести перенесенного инсульта.

Второй этап (ранний): в этот период пациент уже может совершать некоторый объем движений, однако самостоятельный подъем с постели для него пока невозможен. Ему принципиально важна правильная вертикализация, которая позволяет бороться с определенными осложнениями. Больному проводится пассивная кинезиотерапия (лечение движением – специализированная гимнастика, массаж), подключаются различные методы аппаратной фи-

зиотерапии. Специалисты-реабилитологи занимаются устранением афазии (нарушения речи) и восстановлением памяти пациента. Традиционно считается, что лечением афазии занимаются логопеды, но задачи логопеда касаются и борьбы с нарушениями глотания. Это те аспекты, которые стали оцениваться сравнительно недавно, но это тоже принципиально важная вещь. Восстановление глотания пациента позволяет бороться с риском осложнений, в том числе операционной пневмонии, и многими другими проблемами. Этап ранней реабилитации длится от нескольких недель до полугода.

Третий этап – период поздней реабилитации. Период активного восстановления двигательных, умственных, психических, эмоциональных функций и навыков. Пациент уже может самостоятельно заниматься гимнастикой, пытается сидеть в постели и вставать с нее. Активное вовлечение пациента имеет очень большое значение, о чем будет сказано далее. Здесь имеет большое значение обогащенная среда, социальное вовлечение пациента. На данном этапе важную роль играет эрготерапия.

Реабилитация включает также лекарственную терапию, занятия с логопедом и психологом. Поздний этап восстановления может занять от полугода до двух лет.

Лекарственная терапия проводится на всех этапах. Препараты, которые используются, достаточно подробно описаны в клинических рекомендациях.

Евгений Робертович более подробно остановился на некоторых аспектах лекарственной терапии. Если рассмотреть четвертый раздел клинических рекомендаций по ведению пациентов с инсультом, то те мероприятия, которые рекомендованы на всех трех этапах, это как раз в том числе лекарственная терапия, направленная на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций.

По данным отечественных и зарубежных РКИ, накопленный положительный опыт клинического применения препаратов с различ-

ным метаболическим действием позволяет рассматривать эту группу лекарственных средств как перспективную и направленную на улучшение функционального исхода заболевания.

Одним из наиболее часто используемых препаратов, представленных в клинических рекомендациях и рекомендованных для продуктивного лечения пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (оригинальный препарат – Мексидол). Рекомендуются назначение этилметилгидроксипиридина сукцината пациентам среднего, пожилого и старческого (до 80 лет) возраста, перенесшим ИИ в каротидной системе, с наличием легкого, умеренного и тяжелого неврологического дефицита (NIHSS 5-20 баллов) с целью улучшения восстановления неврологических функций. Препарат назначают по схеме: внутривенно капельно по 500 мг/сут в течение первых 14 суток с момента сосудистого события, а затем перорально по 1 таблетке (250 мг) 3 раза в сутки в течение 2 месяцев.

Препарат является ингибитором свободнорадикальных процессов и мембранопротектором, оказывает позитивное влияние на реологические показатели крови, уменьшает эндотелиальную дисфункцию и улучшает параметры липидного спектра, подавляет ПОЛ, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть.

Модулирует активность мембраносвязанных ферментов (Ca_2^+ -независимой ФДЭ, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи.

Мультиmodalный механизм действия Мексидола обусловлен его действием как:

- антигипоксанта (улучшение энергетического обмена, ак-



Рисунок 1. Мексидол: механизм действия

тивизация 6-й реакции цикла Кребса, стимуляция ФАДН₂ зависимого 2-го комплекса дыхательной цепи митохондрий в условиях гипоксии);

- антиоксиданта (ингибирование перекисного окисления липидов, связывание свободных радикалов, активизация антиоксидантной защиты клетки);
- мембранопротектора (улучшение пластичности мембран).

Эти механизмы представлены более подробно на рис. 1.

Мексидол вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением образования АТФ и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и стабилизирует клеточные мембраны. Ценность Мексидола состоит в том, что кроме прямого влияния на процессы, происходящие в цикле Кребса, препарат оказывает комплексное позитивное воздействие на состояние реологических свойств крови и агрегационную способность тромбоцитов. Ряд исследований указывает на антиатерогенное действие Мексидола, развивающееся за счет способности тормозить перекисное окисление липидов и оказывать протективное действие на локальные сосудистые механизмы атерогенеза.

Мексидол подавляет развитие глутаматиндуцируемой нейро-

токсичности, аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН₂-зависимого (ферментативного) железиндуцируемого перекисного окисления липидов, обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы.

Таким образом, мультиmodalный эффект Мексидола при инсульте, в первую очередь, реализуется за счет антигипоксического, антиоксидантного и мембранопротективного действия, направлен на уменьшение зоны повреждения в участке ишемической полутени (пенумбры) головного мозга. Пенумбра (лат. «полутень») – зона нефункционирующих и частично поврежденных, но сохраняющих жизнеспособность клеток, окружающая очаг первичного поражения (зона некроза). При своевременном вмешательстве жизнедеятельность клеток можно восстановить, в противном случае очаг необратимого повреждения расширяется за счет пенумбры. То есть Мексидол позволяет уменьшить зону поражения ГМ при ишемическом инсульте.

Приказом Министерства здравоохранения РФ этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) входит:

- в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2023 год, распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 06.10.2022);

- в стандарт скорой медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения (приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. N 466н);
- в стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. N 1740н).
- в Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака», 2024 г.

Мексидол – противоишемический препарат, ускоряющий процесс восстановления и способствующий более полной реабилитации пациентов с ишемическим инсультом, снижающий риски повторного возникновения инсульта в течение 5 лет. Препарат позволяет увеличивать возможности выживания клеток в зоне пенумбры за счет вышеуказанных эффектов и является незаменимым компонентом успешной терапии пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой, что принципиально важно как раз в свете тех моментов, которые сегодня рассматриваются.

Преимущества Мексидола:

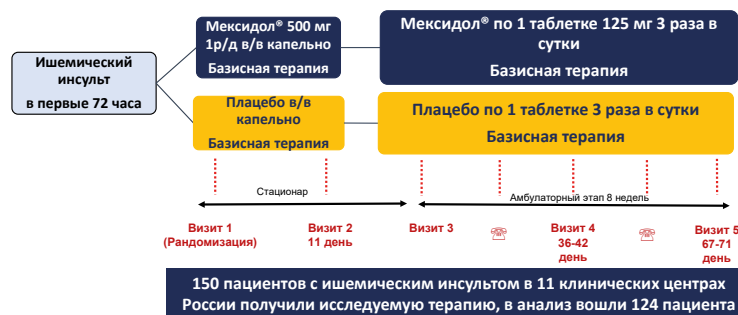
- референтный (оригинальный) препарат;
- высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности;
- уверенная доказательная база (многочисленные клинические исследования, включая РКИ по международным стандартам);
- входит в нормативно-правовую базу по инсульту;
- не обладает прооксидантным эффектом.

Рассмотрим результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности препарата МЕКСИДОЛ® при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование эффективности и безопасности препарата МЕКСИДОЛ® при длительной последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах

Дизайн исследования ЭПИКА (по международным стандартам GCP)

Исследуемая терапия включала 2 последовательных этапа и продолжалась ≈ 66 дней



Стаховская Л.В., Шамалов И.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. №3,2017, Выпуск 2 «Инсульт», стр. 55-65

Рисунок 2. Дизайн исследования ЭПИКА

полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность длительной последовательной терапии препаратом Мексидол (раствор (для в/в и в/м введения) и таблетки) у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Участники исследования методом простой рандомизации распределялись в две группы. Пациенты 1-й группы получали Мексидол в течение 10 дней по 500 мг/сут в/в капельно с последующим приемом таблеток (125 мг) по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 8 недель, пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Продолжительность курса лечения Мексидолом составила 66 (10+56) дней, общая продолжительность участия пациента в исследовании составила не менее 67 дней и не более 71 дня (рис. 2).

Все пациенты, участвующие в исследовании, получали в полном объеме терапию по поводу ИИ, согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям. Не разрешалось назначение/применение препаратов и/или биологически активных добавок следующих групп: препаратов, содержащих янтарную кислоту и ее соли (реамберин, ремаксол, цитофлавин); витамина B6 и/или его производных; антиоксидантов и антигипоксантов; ноотропов. В исследование был включен 151 пациент (62 мужчины и

89 женщин), из которых рандомизированы 150 пациентов (62 мужчины и 88 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет; один пациент выбыл из исследования на этапе скрининга. Из 150 пациентов, допущенных к применению препарата, завершил исследование 141 пациент, выбыли досрочно 9. В анализ эффективности включены 124 пациента, завершивших исследование согласно протоколу. Кроме того, анализ эффективности был проведен в субпопуляциях пациентов: в группу больных с сахарным диабетом (СД) вошли 24 пациента (11 из 1-й группы и 13 из 2-й), в группу больных, которым была проведена ТЛТ, – 22 пациента (по 11 пациентов из 1-й и 2-й групп).

К первичному критерию оценки эффективности (первичная конечная точка) относились результаты тестирования по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на момент окончания курса терапии. Ко вторичным критериям оценки эффективности (вторичные конечные точки) относились результаты на момент окончания курса по шкале инсульта Национального института здоровья, индексу Бартел, скрининговому опроснику для определения когнитивных нарушений, набору тестов для оценки лобной дисфункции, шкале депрессии Бека, опроснику оценки качества жизни (EQ-5D).

По первичному критерию оценки эффективности в обеих группах от-

мечалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений по модифицированной шкале Рэнкина (рис. 3). При этом на 5-м визите отмечена статистически значимая разница между группами ($p=0,04$): в 1-й группе – $1,1 \pm 0,8$ балла, во 2-й – $1,5 \pm 1,0$ балла.

Результаты тестирования по шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS) показали, что на момент окончания терапии неврологический статус был достоверно лучше в группе терапии Мексидолом. В группе терапии Мексидолом среднее значение составило 1,7 балла, для группы плацебо – 2,2 балла. У пациентов с сахарным диабетом, получавших терапию Мексидолом, уменьшение неврологического дефицита было более выражено по сравнению с группой плацебо (рис. 4).

При оценке состояния по шкале депрессии Бека в обеих группах наблюдалась статистически значимая разница между исходным уровнем и значениями на момент окончания терапии ($p<0,001$). В субпопуляции пациентов с СД статистически значимая ($p=0,014$) разница между исходным и конечными значениями была обнаружена в 1-й группе и отсутствовала во 2-й. Статистически значимая разница между группами была выявлена на 2, 4 и 5-м визитах (рис. 5).

При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D (рис. 6) наблюдалась статистически значимая динамика ($p<0,001$) по ходу исследования и статистически значимая разница между значениями на 1-м и 5-м визитах в обеих группах ($p<0,001$). Статистически значимая разница между группами зафиксирована на 2-м и 5-м визитах. Аналогичные результаты получены в субпопуляции пациентов с СД, у которых определялись значимая динамика по ходу исследования и достоверные различия между значениями на 1-м и 5-м визитах ($p=0,004$ для 1-й группы; $p=0,005$ для 2-й). Значимая разница между группами выявлена на 5-м визите, что подтвердило – в субпопуляции пациентов с СД в группе терапии Мексидолом качество жизни было достоверно выше к моменту окончания терапии. В том

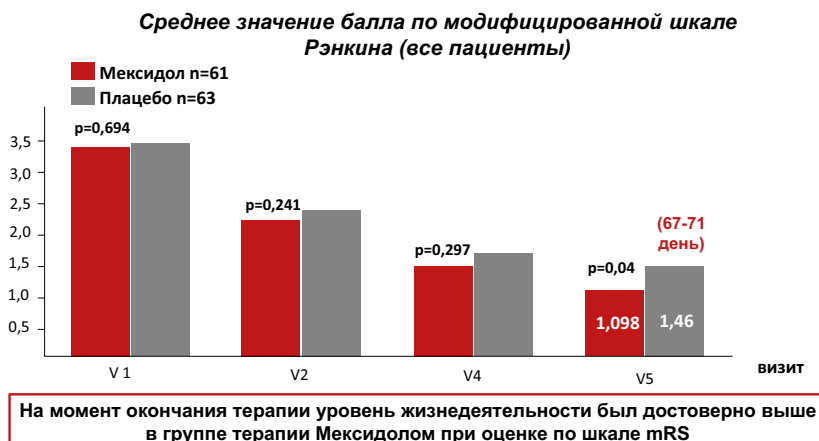


Рисунок 3. Результаты тестирования по модифицированной шкале Рэнкина (первичный критерий оценки эффективности)

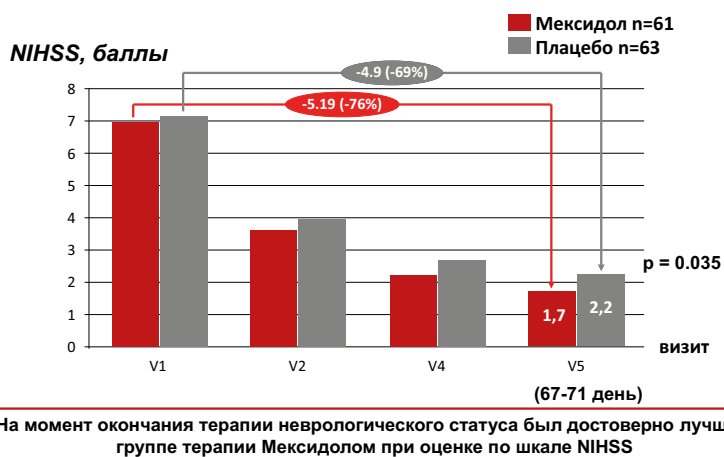


Рисунок 4. Результаты тестирования по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS)

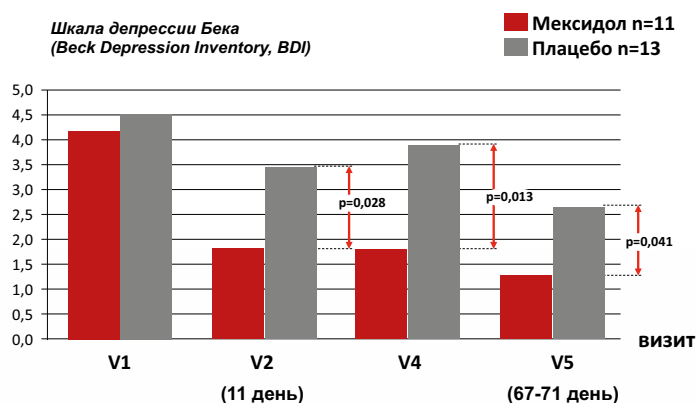


Рисунок 5. Результаты тестирования по шкале депрессии Бека

числе, к пятому визиту практически у всех пациентов исчезла позиция «Я прикован к кровати».

При раздельном анализе функций по опроснику EQ-5D (шкала сферы здоровья «передвижение») в обеих группах терапии (рис. 6)

выявили статистически значимую ($p<0,001$) линейную зависимость в сторону увеличения числа пациентов с отсутствием проблем с передвижением. Установлено, что подавляющее большинство пациентов в группе терапии Мексидолом отмечали, что у

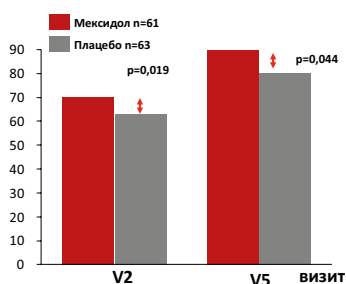
них не возникает никаких проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнении повседневных дел, не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата Мексидол (раствор для в/в и в/м введения и таблетки, покрытые оболочкой) и плацебо при применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ.

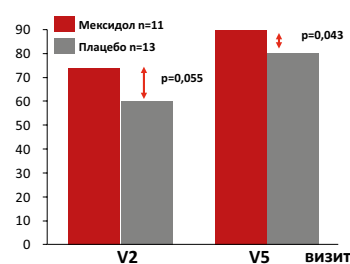
Рекомендованная на настоящий момент схема терапии препаратом Мексидол при нейрореабилитации ОНМК (рис. 7): с целью достижения максимального терапевтического эффекта назначается длительная последовательная терапия – сначала Мексидол применяется в инъекционной форме в/в капельно по 500 мг в сутки (10 мл) в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом), с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в день, в течение 2 месяцев (фаза максимизации терапевтического эффекта), с рекомендацией повторного курса через полгода.

Евгений Робертович подчеркнул, что не так давно в Российской Федерации появилась форма Мексидол ФОРТЕ 250 мг. Это значимое событие, потому что эта таблетированная форма повышает комплаенс, помогает вести пациентов на достаточно высоких и хорошо переносимых дозах препарата. И вот эта доза 250 мг три раза в день в течение двух месяцев после того, как был проведен курс парентерального введения, позволяет добиваться максимального терапевтического эффекта; кроме того рекомендовано повторение курсов через полгода. Мексидол ФОРТЕ 250 – референтный (оригинальный) российский препарат, уникальная двойная дозировка действующего вещества этилметилгидроксипиридина сукцинат в одной таблетке для удобства пациентов (одна таб. на прием вместо двух), с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Это инновация компании Векторфарм, которая позволяет улучшать реабилитацию пациентов на всех этапах.

Среднее значение при оценке по шкале, все пациенты (n = 124)



Среднее значение при оценке по шкале, пациенты с сопутствующим заболеванием «Сахарный диабет» (n = 24)



- В группе терапии Мексидолом качество жизни было достоверно выше, уже начиная со второго визита
- В субпопуляции пациентов с сахарным диабетом в группе терапии Мексидолом качество жизни было достоверно выше к моменту окончания терапии

Рисунок 6. Результаты тестирования по опроснику качества жизни EQ-5D

Эффективная терапия препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250:

- ✓ Последовательная терапия (от инъекций к таблеткам)
- ✓ Длительная терапия
- ✓ Терапия оптимальными дозировками
- ✓ Курсовая (2 раза в год)



На курс терапии требуется от 3 упаковок инъекций и 3 упаковок таблеток

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл, Р N002161/01 от 14.03.2008 г.; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг, ЛП-004831 от 26.04.2018; Стрельникова И.А. с соавт. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках длительной последовательной терапии у больных с ишемическим инсультом в кардиной системе // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2020;120(3 вып. 2):54-59. Стаховская Л.В., Шавалов Н.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, №3, 2017, Выпуск 2 «Искусств», стр. 55-65

Рисунок 7. Рекомендованная схема терапии препарата Мексидол при нейрореабилитации ОНМК

И после того, как достигнута фаза насыщения, можно обеспечить фазу максимизации терапевтического эффекта за счет дозы 750 мг в сутки (рис. 7).

Таким образом, эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом в сравнении с плацебо доказана в ходе рандомизированного клинического исследования у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ. При терапии Мексидолом показано достоверное уменьшение выраженности симптомов и функциональных нарушений согласно оценке по модифицированной шкале Рэнкина и выраженности неврологического дефицита по шкале инсульта Национальных институтов здоровья по сравнению с плацебо. Положительное воздей-

ствие терапии Мексидолом отмечено у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, а именно достоверное улучшение качества жизни, уже начиная со 2-го визита, отсутствие проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел; такие пациенты не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии, то есть качество их жизни к моменту окончания терапии было достоверно выше. Доказана безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах, что позволяет рекомендовать включение препарата Мексидол в терапию пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

Резюме РКИ ЭПИКА: Клиническая эффективность, безопасность

применения и хорошая переносимость позволяют рекомендовать длительную последовательную терапию препаратом Мексидол в повседневной практике для лечения пациентов с ишемическим инсультом в качестве противоишемического средства, способствующего более быстрому и полному восстановлению пациентов после сосудистой катастрофы.

Далее спикер вернулся к общим вопросам реабилитационного процесса, отметив плохие прогностические признаки:

- локализация очага поражения в функционально значимых зонах (для двигательных функций – в области пирамидного тракта на всем протяжении, для речевых функций – в зонах Брока и/или Вернике);
- большие размеры очага;
- пожилой и старческий возраст (для восстановления речи и сложных двигательных навыков);
- инициальная тяжесть дефектов;
- для восстановления движений: низкий или очень высокий тонус в паретичных конечностях; нарушение суставного чувства;
- сопутствующие когнитивные и эмоционально-волевые расстройства.

Евгений Робертович отметил основные принципы проведения нейрореабилитации:

- раннее начало – первые 12 часов заболевания;
- ранняя мобилизация больного – первые 12–48 часов после инсульта (избегать bed-rest синдрома);
- мультидисциплинарный характер;
- длительность (до тех пор, пока наблюдается улучшение функций);
- правильная постановка и своевременная коррекция реабилитационных задач;
- преемственность и этапность.

На разных этапах реабилитации перед командой специалистов стоят разные задачи. Задачи реабилитации в остром периоде инсульта:

- стабилизация вегетативных показателей;
- лечение положением – позиционирование;
- вертикализация;

- повышение толерантности к физическим нагрузкам;
- этапное восстановление двигательных мышечных стереотипов;
- восстановление чувствительности;
- начало обучения ходьбе;
- устранение нарушений глотания;
- коррекция речевых расстройств;
- безопасное перемещение;
- начало функционального приспособления к самообслуживанию;
- восстановление активной роли в повседневной жизни.

Задачи реабилитации в раннем восстановительном периоде инсульта (21 день – 6 месяцев):

- вегетативная стабилизация при увеличивающейся нагрузке;
- повышение толерантности к физической нагрузке;
- этапное восстановление двигательных стереотипов, борьба с повышением мышечного тонуса;
- улучшение чувствительности;
- вертикализация;
- навыки симметричной ходьбы, активная ходьба;
- коррекция речевых и высших психических функций, психоэмоционального состояния;
- обучение элементам функционального приспособления;
- борьба со спастичностью.

Задачи реабилитации в позднем восстановительном периоде инсульта (6 месяцев – 1 год):

- продолжение совершенствования двигательных функций;
- совершенствование тонкой и целенаправленной моторики кисти и пальцев;
- улучшение координации;
- преодоление контрактур;
- увеличение толерантности к нагрузкам;
- восстановление и поддержание выделительной и сексуальной функции;
- восстановление речи и других высших мозговых функций;
- совершенствование приспособления пациента к среде;
- профессиональная переориентация;

- восстановление межличностных отношений, социальной активности, ролевой функции пациента.

На этапах санаторно-курортного лечения решается также целый ряд задач, касающихся восстановления двигательных функций, улучшения координации движения, преодоление контрактур.

Спикер отметил, что реабилитация – это очень сложный процесс, и далее более подробно остановился на некоторых моментах, которые принципиально важны в острейший период инсульта, в отделениях реабилитации, когда проводится работа логопеда. Есть целый ряд аспектов, которые нужно оценивать, когда проводится коррекция расстройства функции глотания. Это и выбор системы питания, и в ряде ситуаций добавление во все жидкости загустителей (например, крахмала), поднимание и придерживание головы во время еды, чтобы избежать аспирации, и исключение продуктов, вызывающих аспирацию (жидкость обычной консистенции, хлеб, печенье, орехи и т.п.); использование поильника с длинным носиком (для стимуляции глотания); тщательная обработка полости рта после кормления; использование зондового и парентерального питания при выраженных расстройствах глотания. Казалось бы, это достаточно простые вещи, но они позволяют избежать целого ряда проблем и облегчить следующий этап реабилитации.

Помимо восстановления речи к функциям логопеда относятся следующие:

- оценка безопасности глотания;
- обучение медицинских сестер, пациента и его родственников навыкам, которые позволят преодолеть нарушения глотания и избежать аспирацию;
- обучение больного методикам по ускорению нормализации глотания;
- оценка проблем общения пациента;
- обучение пациента и ухаживающих за ним лиц методикам, позволяющим пациенту общаться, используя устную или

письменную речь, жесты и различные приспособления для общения.

Важными задачами реабилитации на данном этапе являются также профилактика пролежней, тромбоза глубоких вен и пневмонии.

Профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей предусматривает:

- бинтование голеней эластичными бинтами;
- ношение компрессионных чулок;
- приподнимание ног на 6–10°.

Профилактика пневмонии:

- регулярное проветривание палаты;
- избегание длительного пребывания на спине;
- кормление больного только в приподнятом положении.

Профилактика пролежней:

- регулярное переворачивание;
- использование противопролежневых матрасов и валиков, помещаемых под области тела, наиболее плотно прилегающие к постели;
- гигиенические мероприятия;
- воздушные ванны.

Стоит обратить внимание, что имеются внутренние и внешние, обратимые и необратимые факторы развития пролежней. К внутренним обратимым факторам риска относятся: истощение, кахексия; обезвоживание; ограничение подвижности; анемия; недержание мочи и/или кала; недостаточное употребление белков; недостаточное употребление витамина С; нарушение периферического кровообращения; тонкость кожи; спутанность сознания / кома. К внутренним необратимым – пожилой возраст.

К внешним обратимым относятся: некачественный уход; складки на постельном и/или нательном белье; спинки и поручни кровати; средства фиксации; цитостатические лекарственные препараты; травмы позвоночника и костей таза. К внешним необратимым – обширные хирургические вмешательства продолжительностью более двух часов.

К принципам профилактики пролежней и ведения пациентов с пролежнями относятся также определение риска появления пролежней

немедленно после поступления пациента с использованием шкалы Ватерлоу, которая является одной из наиболее специфических и простых в применении, а также регулярное ежедневное обследование участков наиболее высокого риска развития пролежней (плечи, область лопаток, проекции грудного отдела позвоночника, крестца, копчика, большого вертела бедренной кости, ягодичная и пяточная области).

Рекомендуется частая смена положения:

- для пациентов с высоким риском развития пролежней по шкале Ватерлоу каждые 2 часа днем и 3,5 часа ночью;
- для пациентов с очень высоким риском развития пролежней по шкале Ватерлоу каждые 1-1,5 часа днем и 2,5-3 часа ночью.

У пациентов с высоким риском следует более тщательно заниматься профилактикой.

К правилам физической реабилитации пациентов после инсульта относится также правильное позиционирование, что позволит избежать целого ряда проблем:

- пациент не должен все время лежать на спине;
- кисть паретичной руки должна находиться в среднефизиологическом положении;
- паретичная нога не должна ни во что упираться;
- максимально ранняя активизация пациента – перевод в положение сидя;
- создание оптимального положения сидя – пересаживание пациента в прикроватное кресло, поддерживая паретичную руку, подложив подушку под локоть;
- пациент не должен есть лежа в постели;
- ранняя вертикализация;
- обеспечение движений в туловище и конечностях.

В городе Пушкин под Петербургом, в больнице им. Семашко, был создан инновационный центр, один из первых центров реабилитации больных с ОНМК, возглавляемый В. В. Ковальчуком, который подробно описывал последствия длительного пребывания пациентов на спине:

1. Недостаточная респираторная функция.

2. Высокий риск аспирации слюной.

3. Отрицательное рефлекторное влияние:

- симметричный шейный тонический рефлекс – сгибание шеи на высокой подушке вызывает на стороне поражения увеличение тонуса сгибателей в руке и разгибателей в ноге;

- асимметричный шейный тонический рефлекс – при повороте головы в здоровую сторону увеличивается тонус сгибателей в руке противоположной стороны.

4. Боли в спине.

5. Удручающее психоэмоциональное состояние – ощущение себя тяжелым инвалидом.

Поэтому существуют определенные правила расположения пациентов на спине, и, если есть такая возможность, нужно стараться максимально быстро переводить пациента из лежачего положения в сидячее и стоячее.

На 5–7-е сутки заболевания больные переводятся в палату ранней реабилитации. Для успешной работы палаты ранней реабилитации необходим штат специально подготовленных специалистов (мультидисциплинарный принцип организации работы): невролог, кинезиотерапевт, логопед, эрготерапевт, психотерапевт, психолог, специально обученные медицинские сестры. При необходимости могут привлекаться консультанты (кардиолог, эндокринолог, диетолог и другие специалисты).

В РФ мультидисциплинарный принцип организации реабилитационной помощи больным с инсультом впервые начал применяться в Москве (НИИ инсульта) и Санкт-Петербурге (неврологическая клиника ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова), что позволило:

- снизить 30-дневную летальность при ишемическом инсульте до 11,5%, при геморрагическом – до 24,1%;
- увеличить долю хорошо восстановившихся больных до 80%.

Специалисты вышеуказанных учреждений накопили достаточно большой опыт в этой области, и до-

казали, что мультидисциплинарный принцип работы, когда в бригаду входят и невролог, и реабилитолог, и логопед, и терапевт, и психотерапевт, и психолог, и обязательно специально обученные кадры среднего медицинского персонала, позволяет добиваться хорошего эффекта при проведении реабилитационных мероприятий. При необходимости могут привлекаться консультанты, которые решают какие-то разовые задачи. На этапе нахождения в отделении интенсивной терапии специалисты мультидисциплинарной команды стараются решить большинство вопросов с тяжелыми соматическими патологиями для того, чтобы облегчить дальнейшее ведение пациентов и на этапах реабилитации.

Сроки расширения двигательного режима во многом ограничиваются показателями системной динамики. У большинства пациентов стабилизация показателей приходится на 5-7 день, когда они переводятся из отделения интенсивной терапии. При ишемическом инсульте основным критерием для начала ранней реабилитации является нормализация системной гемодинамики (стабилизация показателей приходится на 5–7–14-й день в зависимости от тяжести поражения). При геморрагическом инсульте обычно это более тяжелая ситуация, более длительный период: обязательным дополнительным критерием является обратное развитие деструктивных изменений мозга: отека, дислокации ствола или срединных структур, окклюзионной гидроцефалии (период развития деструктивных процессов составляет от 1,5–2 до 4–6 нед.).

Ранняя вертикализация – залог успеха восстановления пациентов после инсульта. Для подготовки пациента к нахождению в вертикальном положении необходима нейросенсорная стабилизация на электроприводном вертикализаторе (позволяет «приучать» сердечно-сосудистую систему к вертикальным нагрузкам).

Ранняя пассивная вертикализация проводится при отсутствии способности пациента самостоятельно

переходить в вертикальное положение и невозможности пребывания в таком положении.

Требования к состоянию пациента для его подготовки к помещению в вертикальное положение включают следующие показатели:

- уровень сознания по шкале комы Глазго > 5-ти баллов;
- неврологический статус: отсутствие отрицательной динамики в течение, по крайней мере, 24-х часов до начала процедуры;
- уровень седации: состояние не требует седации и/или назначения нейролептиков (шкала седации RASS < 1-го балла);
- отсутствие боли: 0 баллов по шкале болевого поведения BPS (поведенческая шкала боли по Рабле) или 0 баллов по ВАШ;
- отсутствие коронарного синдрома;
- САД – 90-180 мм рт. ст. (без инотропной поддержки);
- ДАД – менее 110 мм рт. ст.;
- сердечный ритм – синусовый или постоянная форма аритмии;
- ЧСС – 60-110 уд./мин;
- ЧДД – 10-30 в мин;
- температура тела – менее 37,5° С;
- уровень гликемии > 4 ммоль/л;
- отсутствие волеического и/или нутритивного дефицита: гематокрит > 35%; гемоглобин > 90 г/л; общий белок > 55 г/л;
- нормоксия (сатурация > 92%).

Абсолютные противопоказания к проведению пассивной вертикализации:

- нестабильное клиническое состояние – отклонение от диапазона допустимых значений неврологического и/или соматического статуса (см. выше) в течение 6 и менее часов до начала процедуры вертикализации;
- ТЭЛА, нарастающий тромбоз, наличие флотирующего тромба;
- острый коронарный синдром;
- осуществление инотропной поддержки;
- прогрессивное течение инсульта;
- субарахноидальное кровоизлияние (САК) при неклипированной аневризме;
- двигательное и психомоторное возбуждение;

- шоковое и/или агональное состояние;
- острая хирургическая патология;
- нестабилизированный перелом позвоночника, таза, нижних конечностей.

Также стоит оценивать и учитывать уровень переносимости процедуры вертикализации, что во многом определяется при помощи коэффициента овершута (КО) – показателя резерва вазодилатации и оптимального критерия оценки ухудшения состояния пациента во время вертикализации. Если КО составляет 10% и менее, необходим щадящий режим вертикализации. Разработан определенный алгоритм пассивной вертикализации в зависимости от необходимости реабилитационных мероприятий и от коэффициента овершута.

Случаи, требующие прекращения процедуры вертикализации:

1. Нарастание очаговой неврологической симптоматики.
2. Существенное снижение уровня АД (на 30 мм рт. ст. и более).
3. Выраженное ухудшение кровотока ГМ (снижение ЛСК на 10% и более).

При появлении любого из этих симптомов вертикализацию следует прекратить – пациента следует вернуть либо в горизонтальное положение (угол = 0°), либо в положение, предшествующее появлению stop-сигналов.

Пассивная гимнастика при ишемическом инсульте начинается на 2–4-й день (еще в блоке интенсивной терапии), при геморрагическом – на 6–8-й день. Основные правила проведения пассивной гимнастики:

- следует начинать с крупных суставов конечностей, постепенно переходя к мелким;
- пассивные движения выполняют как на больной, так и здоровой стороне;
- число повторов по каждой из суставных осей составляет 5–10;
- пассивная имитация ходьбы;
- сочетать с дыхательной гимнастикой и обучением активному расслаблению мышц;
- проводить 3–4 раза в день с участием родственников, которые обучаются правильному выполнению пассивных движений.

Активную гимнастику при отсутствии противопоказаний начинают при ишемическом инсульте через 7–10 дней, при геморрагическом – через 15–20 дней от начала заболевания. Основные правила выполнения активной гимнастики:

- начинать с тех движений, которые раньше всего восстановились;
- при грубых парезах начинать с упражнений статического характера (в удержании сегментов конечности в приданном им положении);
- упражнения динамического характера (сопровождающиеся выполнением движения);
- при выраженных парезах начинать с идеомоторных упражнений (больной вначале должен мысленно представить себе заданное движение, а затем попытаться его выполнить).

Реабилитационный прогноз в отношении восстановления функций нижней конечности:

- Среди пациентов, обладавших равновесием в положении сидя и движениями в ноге в первые 72 часа от начала инсульта, в течение 6-ти месяцев самостоятельная ходьба восстановится в 90% случаев.
- Среди пациентов, которые в течение первых 72-х часов не могли удерживать равновесие в положении сидя в течение 30-ти секунд и согнуть ногу, вероятность восстановления самостоятельной ходьбы – 25%.

Основные направления нейрореабилитации:

- восстановление речи, мышления и памяти после инсульта;
- восстановление лежачих пациентов в первые 3 месяца после инсульта;
- восстановление походки и движений у пациентов после повреждения мозга;
- адаптация давно лежачих пациентов к комфортной жизни и обучение их навыкам самообслуживания.

Во многом эти задачи будет выполнять **эрготерапия** – важный аспект реабилитации, который сей-

час активно развивается и включает в себя воздействие и на физические, и на психические нарушения за счет специальных упражнений. Целью эрготерапии, как правило, является необходимость и возможность достижения максимального уровня функциональной активности. Это специальность, которая находится на стыке различных наук – не только медицины, но и специальной педагогики, механики, эргономики и других, что позволяет использовать различные средства для восстановления активной жизнедеятельности пациентов. При кажущемся сходстве функций инструктора ЛФК и эрготерапевта их роли в процессе проведения реабилитации отличаются.

Роль инструктора ЛФК – научить пациента определенным движениям, необходимым при повседневной деятельности. Роль эрготерапевта – научить пациента использованию имеющихся в его арсенале движений и навыков с целью оптимизации взаимодействия человека и окружающей среды при решении бытовых, социальных и профессиональных задач.

Родина метода эрготерапии – США, где применяют термин «occupational therapy», что подразумевает приложение сил, «производительность». Благодаря эрготерапии человек учится совершать как можно больше действий поврежденной или неработающей конечностью и становится более независимым от родственников или сиделок. Цель эрготерапии – способствовать максимальному восстановлению нервно-психосоматических и двигательных функций, и, если это оказывается невозможным, – адаптировать людей к самостоятельной жизни в обществе, обходиться в повседневной жизни без помощи посторонних: в быту и на работе.

Занятия эрготерапией включают комплекс мероприятий, которые отвечают индивидуальным потребностям и нуждам человека: уход за своим телом, приготовление пищи, покупки, уход за детьми и домашними животными и многое другое. Сеансы эрготерапии могут включать восстановление мелкой моторики, игры и арт-терапию.

На сеансах эрготерапии закрепляются достигнутые движения, они

отрабатываются в комплексе, используя движения в качестве физиологического стимулятора, при этом увеличивается амплитуда активных движений (они доводятся до автоматизма), уменьшается мышечная спастичность, увеличивается сила мышц, стимулируется восстановление чувствительности.

Чаще всего родственники жалуют своих близких, и самостоятельные занятия не дают эффекта. Ведь восстановление функций – долгая и упорная работа, а самое главное ежедневная. Часто после выходных пациенты приходят с регрессом в функциях, потому что не занимались должным образом. Задача инструктора – мотивировать и даже заставлять их выполнять задания. Жалея человека, мы ему не поможем снова вернуться к жизни.

Обычно возвращение навыка ходьбы достигается путем сложных и длительных тренировок с инструктором. Пройдя все уровни двигательной активности, человек встает на ноги и учится ходить заново. Часто на это уходят долгие месяцы или годы. Специальное оборудование, например, Локомат дает возможность пациенту встать на ноги, «вертикализироваться» и «пойти». Оно помогает телу «вспомнить» утраченные навыки движения, включает в работу мышцы, которые находились без движения длительное время. Кроме того, тренировки на Локомате дают выраженное психологическое и эмоциональное воздействие. Ведь пациент, который в течение длительного времени находился в инвалидном кресле, видит себя в зеркале «идушим», вспоминая забытые ощущения.

Нейрокоррекция – основной элемент нейрореабилитации, с помощью нее восстанавливаются умственные, двигательные функции и речь. Программа нейрокоррекции каждого пациента формируется на основании диагностики, в нее входят нейродинамические упражнения, дыхательные и глазодвигательные практики, когнитивные тренинги, упражнения на расслабление с применением медитативных техник.

Благодаря нейрокоррекции мы можем восстановить:

- понимание обращенной речи и самостоятельную речь;
- пространственные представления и ориентацию;
- зрительное восприятие (умение узнавать изображения, называть предметы по их виду);
- память (зрительную, слухоречевую и другие виды);
- интеллект (счет, вычислительные операции, мышление);
- чтение, пересказ, письменную речь;
- внимание и работоспособность;
- эмоциональное состояние и мотивацию к занятиям.

Принцип работы можно показать на примере: когда мы правильным образом двигаем мышцами глаз, сигналы от этих мышц (нервные импульсы) идут в головной мозг и активирует необходимые нервные центры. Эти принципы нейрокоррекции успешно использовались еще во время ВОВ для восстановления солдат, согласно методам великого русского нейрофизиолога А.Р. Лурия.

Регулярная физическая активность в среднем возрасте ассоциируется с уменьшением риска развития деменции. Повышение физической активности у пожилых людей с УКР сочетается с замедлением прогрессирования когнитивных нарушений.

Расти Гейдж (Институт Солка, 2014 г.) показал, что окружающая среда может влиять на производство новых нейронов. На рис. 8А показан

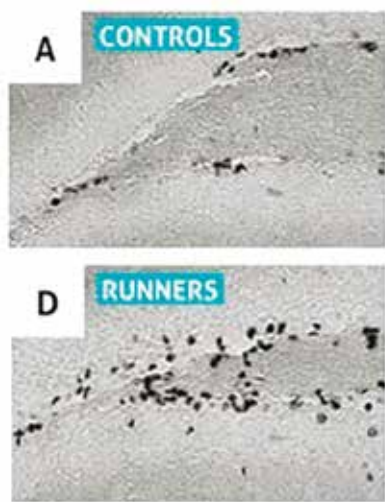


Рисунок 8. Эффект тренировки

отдел гиппокампа мыши, у которой в клетке не было колеса, а 8D – мыши, у которой было колесо. Маленькие черные точки на рисунках – это будущие новорожденные нейроны.

На сегодняшний день не ясно, именно ли бег влияет таким образом, но есть гипотеза, что любое занятие, увеличивающее производительность или заставляющее кровь приливать к мозгу, должно повлиять благотворно.

Обогащенная среда и когнитивная реабилитация. В одном из исследований ученые попробовали изменить окружающую обстановку, в которой находились пациенты, проходящие постинсультную реабилитацию, оснастив помещение компьютером, интернетом, книгами, играми и игровыми приставками, позволяющими создавать виртуальную реальность. При этом персонал поощрял пациентов использовать предоставленные им возможности. Это позволило увеличить вовлеченность пациентов в когнитивный тренинг и увеличить время активного досуга.

Полученные результаты позволяют относить обогащение окружающей среды, которое увеличивает степень вовлеченности пациента в когнитивную деятельность, к числу рекомендованных методов.

Для продуктивного взаимодействия пациента с элементами обогащенной окружающей среды, они должны быть для него эмоционально значимыми, интересными, а также разнообразными, динамичными. Важны возможности выбирать, а также овладевать новыми навыками, получать новый опыт и обратную связь, расширять далее свои возможности и самое важное – преобразовывать и обогащать среду лично. Конечно, при этом важен и определенный уровень стресса и непредсказуемости, что улучшает обучение, но с поддержанием психологической безопасности.

Примеры элементов обогащенной среды:

- визуальные стимулы: живые «видеоряды»;
- социальные стимулы: статус, поддержка, устойчивые социаль-

ные связи, а не социальная изоляция и одиночество;

- моторные стимулы: двигательное обучение, разнообразная физическая активность, а не сидение по 12 часов в день на стуле;
- соматосенсорные стимулы: прикосновения, массаж, спорт, температурные воздействия, а не постоянный телесный комфорт;
- когнитивные стимулы: задачи, вызовы, а не монотонная работа.

Значимым фактором является оценка **когнитивного контроля** у пациентов, потому что интеллектуальные способности отражают готовность психики к переработке информации, а когнитивный контроль фактически управляет этой информацией. При этом эмоциональная и произвольная регуляции становятся производными от когнитивного контроля.

Фундаментальный вклад в развитие представления о важности когнитивного контроля заложил российский и советский ученый А. А. Ухтомский (1875–1942), который создал учение о доминанте, когда определяющая доминанта (очаг возбуждения) подчиняет себя деятельности нервной системы. Доминанта наших пациентов должна быть направлена на выздоровление, мы должны ставить перед пациентом реальные задачи для того, чтобы доминанта поддерживалась, и это позволяет добиваться достаточно хорошего эффекта.

На основе работ Ухтомского американский психолог Мартин Селигман обосновал учение «Выученная беспомощность» («Learned helplessness»). Селигман начинал работать с собаками, а закончил созданием позитивной психотерапии, активной работой с пациентами. Но принципиально важно то, что если у какого-то живого существа есть значимый негативный опыт невозможности решения какой-либо проблемы, то формируется внутренняя привычка к неизбежности, то есть он «обучается беспомощности».

Изучение беспомощности, контроля и их влияния на психику человека продолжили в 1976 году психологи Эллен Джейн Лангер и Джудит Роден, проведя ставшее впоследствии знаменитым исследование в доме

престарелых Арден-Хаус в штате Коннектикут. Они показали, что если пациенты активнее вовлекаются в жизнедеятельность, получают выбор, например, возможность переставлять мебель в комнате или ухаживать за цветами, несут ответственность за решение каких-то социальных задач, то их выживаемость и уровень жизни повышаются, что принципиально важно. Сделанный исследователями вывод гласил, что некоторые негативные явления, сопутствующие старению (потеря памяти, снижение тонуса), вероятно, связаны с утратой возможности контролировать собственную жизнь, а значит, их можно предотвратить, вернув пожилым людям право принимать решения и чувствовать свою компетентность.

В настоящее время появляются новые методы для восстановления когнитивных функций. Не так давно в Петербурге был разработан инновационный аппарат **Светофон**, который представляет собой тренировочно-диагностическую систему, позволяющую развивать зрительно-моторную реакцию и координацию, улучшать двигательные навыки, а также корректировать когнитивные функции, такие как восприятие, внимание, мышление и память.

Светофон – это особый вид таргетной стимуляции, где возможность изменения алгоритмов задания, позволяет направленно воздействовать на функциональные отделы центральной и периферической нервной системы. Для выполнения визуально-моторных и когнитивных заданий, пользователю нужно реагировать на предъявление сигналов различной интенсивности, различать цвета и фигуры, воспроизводить комбинации по памяти и другое. Экраны-переключатели обладают высокой скоростью отклика и срабатывают как от легких нажатий руками, так и от ударных воздействий при контакте с мячами или тренировочными перчатками. Управление аппаратными функциями осуществляется при помощи приложения для мобильных устройств с операционной системой iOS, которое также работает в режиме экранного симулятора на планшетном компьютере или смартфоне.

Мультидисциплинарной бригадой (врач ЛФК, инструктор ЛФК, клинический психолог) разрабатываются программы нейрокогнитивного тренинга на отечественном аппаратно-программном комплексе Светофон. Разработаны программы реабилитации при постинсультном гемипарезе с явлениями неглекта, гемианопсии, push-синдрома, когнитивного дефицита, апраксии, афазии, при болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, различных видах атаксий, поражениях зрительного нерва, постковидном синдроме. И, в целом, этот аппарат позволяет достаточно быстро развивать разнообразные навыки у наших пациентов.

Тренировки по вестибулярной адаптации на тренажере с биологической обратной связью (БОС) – современный метод лечения функций организма, связанных с координацией и поддержанием равновесия, который успешно применяется для пациентов после инсульта. Этот метод используется после того, как пациент научился самостоятельно стоять.

Метод основан на том, что головной мозг человека имеет способность сохранять вертикальное положение тела в покое и движении. Сенсорные рецепторы отправляют в мозг информацию о положении тела в пространстве. О нашей позе сигнализируют рецепторы сетчатки глаза, мышц, суставов, стоп и др. При стабилometрии проводится регистрация положения, малейших отклонений и других характеристик проекции общего центра массы тела человека. Благодаря тренировкам на стабилотренинговом и выполнению специальных упражнений вместе с другой физической нагрузкой, происходит укрепление функции равновесия и координации движений, что очень важно для пациентов после инсульта. Благодаря тому, что центр управления равновесия связан с двигательными центрами мозга, такие тренировки помогают восстановить движения рук и ног значительно быстрее.

В настоящее время на базе клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ происходит комплексная научно-практическая оценка реабилитационно-диагностических возможностей

технологии аппаратной нейромышечной активации с биологической обратной связью Huber (Хьюбер) 360 MD. Отличие от современных аналогов – технология платформы Huber 360 LPG systems позволяет двигаться по любым траекториям с различной амплитудой и частотой, что позволяет работать с конкретными мышечными цепями независимо от других, адаптировать протоколы терапии индивидуально для каждого пациента или спортсмена с учетом его физического состояния. Одна или несколько процедур позволяют решить целый ряд задач, связанных не только с коррекцией осанки и улучшением координации движений, но и формированием и укреплением мышечного корсета у наших пациентов, что принципиально важно.

В настоящий момент в ряде учреждений Санкт-Петербурга, в том числе и в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, активно проводится дальнейшая наработка данных по использованию транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Разработаны алгоритмы и протоколы ТМС при ОНМК (гемипарез, афазия), тригеминальной невралгии, синдроме пылающего рта, парезе лицевого нерва, болезни Паркинсона, постковидном синдроме, мигрени, фибромиалгии, невропатии лицевого нерва, рассеянном склерозе и др.

Получены хорошие результаты при комбинировании процедуры ТМС с нейротренингом на аппарате Светофон, продемонстрирована высокая эффективность сочетанного применения процедур с интервалом не более 30 мин между процедурой ТМС и последующим занятием ЛФК.

Таким образом, нейрореабилитация при ОНМК должна быть комплексной, основанной на устранении выявленных факторов сердечно-сосудистого риска и патобиохимических процессов, протекающих в головном мозге, и направленной на предупреждение прогрессирования заболевания и уменьшение инвалидизации пациента с помощью инновационных методов реабилитационной медицины.

Супрун Элина Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков

Саудалық атауы

Мексидол® ФОРТЕ 250

Халықаралық патенттелмеген атауы

Жоқ

Дәрілік түрі, дозасы

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 250 мг

Фармакотерапиялық тобы

Жүйке жүйесі ауруларын емдеуге арналған препараттар. Жүйке жүйесі ауруларын емдеуге арналған басқа да препараттар
АТХ коды N07XX

Қолданылуы

Мексидол ФОРТЕ 250 препаратын 18 жастан асқан ересектерде қолданады.

- ми қан айналымының жедел бұзылуының салдары, оның ішінде өтпелі ишемиялық шабуылдардан кейін, субкомпенсациялық фазада профилактикалық курс ретінде
- бассүйек-мидың жеңіл жарақатында, бассүйек-ми жарақатының салдарында
- шығу тегі әр түрлі (дисциркуляторлы, дисметаболизмдік, жарақаттан кейінгі, аралас болатын) энцефалопатияда
- созылмалы ми ишемиясында
- вегетативтік дистония синдромында
- жеңіл (орташа) когнитивті бұзылыстарда
- невроздық және невроз тәрізді жағдайдағы үрейлі бұзылыстарда
- ишемиялық жүрек ауруында кешенді ем құрамында
- невроз тәрізді және вегетативті-қантәмірлік бұзылыстар, абстиненциядан кейінгі бұзылыстар басым болатын алкоголизм кезінде абстиненция синдромын басуда
- психозға қарсы дәрілермен жедел уланудан кейінгі жағдайларда
- астениялық жағдайларда, сондай-ақ экстремальді факторлар мен жүктемелердің әсерінен соматикалық аурулар дамуының профилактикасы үшін
- экстремальді (стресстік) факторлар әсер етуінде

Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- этилметилгидроксипиридин сукцинатаы немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауыр және/немесе бүйрек функциясының жедел бұзылулары
- 18 жасқа дейінгі балалар (препараттың әсері туралы жеткіліксіз білімге байланысты)
- жүктілік, бала емізу (препараттың әсерінің зерделенуі жеткіліксіздігіне байланысты)
- лактоза жақлаушылығы, лактаза тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы

Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары

Сирек кездесетін тұқым қуалайтын галактозаға төзбеушілік, лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттерге бұл препаратты қабылдауға болмайды.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Мексидол® ФОРТЕ 250 соматикалық ауруларды емдеу үшін пайдаланылатын барлық препараттармен үйлеседі.

Бензодиазепиндік препараттардың, антидепрессанттардың, анксиолитиктердің, эпилепсияға қарсы дәрілердің (карбамазепиннің) және паркинсон ауруына қарсы дәрілердің (леводопа), нитраттардың әсерін күшейтеді. Этанолдың уытты әсерін азайтады.

Арнайы сақтандырулар

Балалар

Туғаннан бастап 18 жасқа дейінгі балаларда Мексидол® ФОРТЕ 250 препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауырдың жедел жеткіліксіздігі бар пациенттерге Мексидол® ФОРТЕ 250 препаратын қолдануға болмайды.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйректің жедел жеткіліксіздігі бар пациенттерге Мексидол® ФОРТЕ 250 препаратын қолдануға болмайды.

Жүктілік немесе лактация кезінде

Мексидол® ФОРТЕ 250 препаратын жүктілік кезінде және бала емізу кезеңінде қолдануға болмайды.

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препаратты қабылдау кезеңінде психофизикалық реакциялардың (көлік құралдарын, механизмдерді басқару және т.с.с.) жылдамдығын талап ететін, жұмыс кезінде сақ болу керек.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалау режимі

Ең жоғары тәуліктік доза – 750 мг (3 таблетка).

Енгізу әдісі және жолы

Ішке, сындырмай сумен ішіп қабылдау керек.

Қабылдау уақыты көрсетілген қолдану жиілігі

Бастапқы доза – 250 мг (1 таблетка) тәулігіне 1-2 рет, емдік әсерге жеткенге дейін біртіндеп жоғарылату керек.

Емдеудің ұзақтығы

Емдеу ұзақтығы – 2 – 8 апта; алкогольдік абстиненцияны басу үшін – 5 – 7 күн. Жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттерде емдеу курсының ұзақтығы кемінде 6 – 8 апта.

Созылмалы ми ишемиясын Мексидол ФОРТЕ 250 препаратымен емдеу курсы Мексидол® препаратымен парентералды терапия курсы аяқталғаннан кейін жүргізу ұсынылады.

Қайталау курстарын (дәрігердің ұсынымы бойынша) мүмкіндігінше көктем-күз мезгілінде жүргізген дұрыс.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Симптомдары: ұйқышылдық, ұйқысыздық

Емі: уыттылығы төмен болуына байланысты артық дозалану ықтималдығы аз. Әдетте емдеу талап етілмейді, симптомдары тәулік ішінде өздігінен жойылады. Айқын білінулерінде демеуші және симптоматикалық ем жүргізіледі. Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкерінің кеңесіне жүгіну жөніндегі ұсынымдар

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкерінің немесе емдеуші дәрігердің кеңесіне жүгіну ұсынылады.

ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Өте сирек

- ангионевроздық ісіну, есекжем
- ұйқышылдық
- бас ауыруы
- ауыздың құрғауы; жүрек айнуы; эпигастрий аймағындағы ауыру, ашыту және жайсыздық; қыжыл; метеоризм; диарея
- бөртпе, қышыну, гиперемия

Қүтілетін дәрілік реакциялар туындағанда медицина қызметкеріне, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препараттың құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат – этилметилгидроксипиридин сукцинаты – 250,00 мг
қосымша заттар: лактоза моногидраты, повидон К-30, магний стеараты; үлбірлі қабық: гипромеллоза, титанның қостотығы Е171, лактоза моногидраты, макрогол 4000, триацетин, темірдің қызыл тотығы Е172 бояғышы, темірдің сары тотығы Е172 бояғышы

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Дөңгелек екі жағы дөңес, ашық қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар. Келденең қимадағы ядросы ақ дерлік түсті.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Үлбірлі қабықпен қапталған 10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада.

4 пішінді ұяшықты қаптамадан дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшада.

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

«ЗиО-Здоровье» ЖАҚ

Ресей, 142103, Мәскеу обл.,

Подольск қ., Железнодорожная көш., 2 үй

Тел./факс: +7 (495) 419-20-64, e-mail: zio@zio-zdorovie.ru

Тіркеу күзлігінің ұстаушысы

«ФАРМАСОФТ «ФӨК» ЖШҚ

Ресей, 115407, Мәскеу қ., Судостроительная көш., 41 үй, 1 қабат, 12 орынжай

Тел./факс: +7 (495) 626-47-55, e-mail: pharmasoft@pharmasoft.ru

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

Қазақстан Республикасы

«Registrarius» ЖШС

Алматы қ., 050040, Бостандық ауданы, Байзақов көш. 280,

Almaty Towers БО, SmArt.Point Коворкинг Орталығы, 29 кеңсе.

Тел. +7 727 3131207, e-mail: info@registrarius.org

Оценка эффективности препарата Алфлутоп при остеоартрите коленных суставов

Р.О. Баймухамедова, Ж.К. Баймолдина, Р.М. Малыбекова, Э.Е. Турарова, О.К. Каирбек,
ТОО «Ревматология аурулары орталығы», г. Алматы

Остеоартрит – это многофакторное заболевание, в основе которого лежит повреждение в тканях сустава, прежде всего в гиалиновом хряще. Истинную распространенность ОА трудно оценить, поскольку клиническая симптоматика далеко не всегда коррелирует с данными рентгенографии суставов, МРТ, ультразвуковых методов, а также с макро- и микроскопическими показателями, полученными при артроскопии или биопсии синовиальной оболочки. Хорошо известно, что многие рентгенопозитивные больные не имеют клинических симптомов ОА и, напротив, при выраженной клинической картине этого заболевания могут наблюдаться незначительные рентген изменения. ОА не влияет непосредственно на жизненный прогноз, но является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца. В отчете ВОЗ о социальных последствиях заболеваний опорно-двигательного аппарата указывается, что ОА коленных суставов занимает 4-е место среди причин нетрудоспособности у женщин и 8-е у мужчин [1, 2, 3]. В США более чем у половины людей в возрасте старше 65 лет и практически у каждого старше 75 лет диагностируется ОА. Ряд исследователей считает, что ОА будет болеть 76 % населения в возрасте старше 65 лет [11, 17].

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, препарат алфлутоп.

Osteoarthritis (OA) is a multifactorial disease with damage to articular cartilage and is one of the main causes of premature disability. It is often combined with IHD, hypertension, diabetes, obesity, etc. Effective therapy of osteoarthritis presents a complex challenge due to the chronic and steadily progressive nature of this disease. In OA drug therapy, an important place belongs to symptomatic slow-acting drugs (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA). However, clinical studies show that with parenteral administration of SYSADOA, the analgesic effect develops faster (on average within 1-1.5 months) than with oral preparations (by 8-12 weeks of treatment). One of the parenteral preparations that has been successfully used in rheumatological practice for more than 20 years is Alflutop®, which is a standardized sterile extract from four species of small marine fish. Study objective: To evaluate the effectiveness and tolerability of Alflutop® in patients with knee OA. Along with these criteria, the compatibility of Alflutop with a number of medications taken by patients due to comorbid diseases was evaluated. Materials and methods: The study included 142 patients who were administered Biotechnos-Alflutop preparation intramuscularly and intravenously according to the scheme. Conclusions: The results of the clinical study indicate a positive effect in treatment with Alflutop. Patients who underwent only one course of therapy noted an analgesic effect after discontinuation of treatment for an average of 19 days. Patients who received 2 courses of therapy – 28 days on average, after the third course of therapy did not need NSAIDs for 32 days.

Keywords: osteoarthritis, comorbidity, treatment drug Alflutop.

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость ОА, одним из приоритетных направлений медицины является разработка новых методов его лечения, направленных не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на замедление прогрессирования заболевания. Эффективная терапия остеоартрита представляет сложную задачу, что связано с хроническим и неуклонно прогрессирующим течением этого заболевания, в ряде случаев без каких-либо видимых предрасполагающих факторов. Лечение должно быть направлено прежде всего на профилактику прогрессирования

заболевания и предупреждение серьезных структурных изменений в тканях сустава. Это требует проведения комплексной и длительной, практически постоянной терапии с включением немедикаментозных и медикаментозных методов, воздействующих на главные звенья патогенеза ОА. При планировании рациональной терапии следует иметь в виду коморбидные заболевания, которые практически постоянно сопутствуют ОА и существенно влияют на его прогноз [30, 31, 35, 36]. В медикаментозной терапии остеоартрита важное место принадлежит симптоматическим препаратам замедленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs in

Osteoarthritis, SYSADOA). Уже в 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) включило SYSADOA, в частности хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат, в пошаговый алгоритм лечения ОА коленных суставов в качестве препаратов первой линии. SYSADOA оказывают как симптоматический (анальгетический, противовоспалительный), так и структурно-модифицирующий эффект, замедляя прогрессирование заболеваний [20]. Указанные препараты относят

к категории препаратов с предполагаемой хондропротективной активностью. Хондроитин сульфат является важным структурным компонентом основного вещества хрящевой ткани и входит в состав протеогликанов, во многом осуществляя механическую функцию сустава, в частности резистентность к компрессии. Глюкозамина сульфат достоверно снижает активность кatabолических энзимов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы (ММП), подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты [36]. В то же время данные многолетних исследований эффективности указанных препаратов у больных остеоартритом дали основание профессору В. Бадокину сделать следующее заключение: хондропротективные препараты не столько стимулируют синтез компонентов матрикса протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты хондроцитами, сколько обладают противовоспалительным действием, которое реализуется при длительном применении [3]. Применяемый в терапии ОА диацереин назначают в качестве альтернативы базовой терапии. Подавляющее большинство пациентов принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в качестве обезболивающих средств [7, 8, 15, 19, 26, 27]. Использование гиалуроновой кислоты внутрисуставно рекомендуется у пациентов, у которых есть противопоказания к приему НПВП или сохраняются симптомы заболевания на фоне противовоспалительной терапии. Вместе с тем результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что при парентеральном введении SYSADOA анальгетический эффект развивается быстрее (в среднем в течение 1–1,5 мес.), чем при использовании пероральных препаратов (к 8–12-й неделе лечения) [1, 2, 5, 9]. Одним из парентеральных препаратов, который успешно применяется в ревматологической практике уже более 20 лет, является Алфлутоп, представляющий собой

стандартизированный стерильный экстракт из четырех видов мелкой морской рыбы [10, 11, 14, 15]. Механизм его действия заключается в подавлении продукции ряда провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина (ИЛ) 6, 8 и 1 β , матриксных металлопротеиназ (ММП), ADAMTS4, ингибировании ангиогенеза, связанного с продукцией сосудистого эндотелиального фактора роста, а также стимуляции хондрогенеза (влияние на внеклеточное высвобождение тканевого фактора роста β и экспрессию гена SOX9) [1, 3, 9, 11, 16, 18, 32]. Помимо этого препарат обладает и антиоксидантным эффектом за счет увеличения активности каталазы и уменьшения уровня внутриклеточного супероксиданиона/пероксид водорода [4, 16, 32]. Алфлутоп широко используется для лечения ОА, имеет солидную доказательную базу, включающую двойные слепые рандомизированные клинические исследования, подтвердившие его анальгетический, противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффект [5, 6].

Цель исследования – оценка эффективности, безопасности препарата Алфлутоп у пациентов с ОА коленных суставов. Наряду с этими критериями оценивалась его совместимость с рядом лекарственных средств, принимаемых пациентами в связи с коморбидностью.

Работа проведена врачами-ревматологами на базе частной клиники «Ревматология аурулары орталығы» г. Алматы, ул. 20 линия, 46А.

Было проведено открытое исследование препарата Алфлутоп компании «Биотехнос» у больных ОА коленных суставов.

Материал и методы исследования

Включены в исследование: 142 пациента, соотношение по полу: лиц женского пола 125 – 88%, мужского – 17–12%, средний возраст которых составил: $61,50 \pm 1,07$ лет с диагнозом ОА коленных суставов, соответствующий критериям ACR (1986), II или III рентгенологиче-

ская стадия по Келлгрену–Лоуренсу [28], принимающие перорально нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) практически ежедневно кратностью от 1 до 2 раз в день. Клинические признаки синовита были обнаружены у 63 пациентов (44,4%). У большинства больных (93%) отмечалось ограничение объема движений в пораженных коленных суставах. Интенсивность болевого синдрома по индексу WOMAC при движении составила $34,5 \pm 2,28$. Все отобранные для исследования пациенты принимали НПВП – по 1 табл. от одного до двух раз в день.

В исследуемую группу не вошли пациенты, имеющие сопутствующие воспалительные заболевания: ревматоидный артрит, метаболические заболевания костей, псориаз, подагра и другие посттравматические повреждения компонентов коленного сустава, наличие признаков сердечной недостаточности со снижением сократительной способности левого желудочка на ЭхоКГ, перенесенные в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения с остаточными нарушениями двигательной функции конечностей, онкологические заболевания, активный вирусный гепатит, цирроз печени, пациенты с отклонениями в лабораторных показателях: скорость оседания эритроцитов не должна превышать 20 мм/час, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\geq 2,5$ ВГН.

Коморбидность: сбор анамнеза, обследование и анализ представленных выписок из стационаров обнаружил следующие сопутствующие заболевания: ожирение – 89%, мочеислый диатез – 68%, артериальная гипертония – 66%, сахарный диабет – 43%, хроническая венозная недостаточность без трофических изменений – 62%, хроническая ишемическая болезнь сердца – 34% (рис. 1). Представленная картина коморбидности свидетельствует о наличии у одного больного от одного до трех сопутствующих болезней. По всем коморбидным

патологиям больные были в стабильном состоянии, принимали препараты, назначенные, соответственно, терапевтом, эндокринологом, кардиологом. Аллергологический анамнез – у 4-х пациентов имела место пищевая аллергия. Аллергические реакции у данной категории пациентов проявлялись кожным зудом, который быстро купировался после приема антигистаминных средств.

По выраженности рентгенологических изменений наблюдаемые пациенты подразделены на 3 группы:

- 1 группа – II ст. – 97 человек (68%);
- 2 группа – III ст. – 32 человека (23 %);
- 3 группа – III–IV ст. – 13 человек (9%).

Дизайн лечения Алфлутопом (собственные данные)

1. Внутрисуставно по 2,0 мл в пораженный сустав 2 раза в неделю, 6 инъекций.

2. Параллельно внутримышечно по 1,0 мл в остальные дни недели, всего 20 инъекций.

Повторный курс проводился каждые 4 месяца, всего три курса лечения. Процент больных, пролеченных 3 курсами Алфлутопа: 1 курс лечения прошли все 142 пациента, что составило 100%, 2 курс – 87 человек – 61%, 3 курс – 51 больной – 36% (рис. 2). Как следует из диаграммы, не все отобранные для исследования пациенты смогли пройти все три курса лечения, что было связано с объективными причинами личного характера: командировки, работа вахтовым методом, семейные обстоятельства.

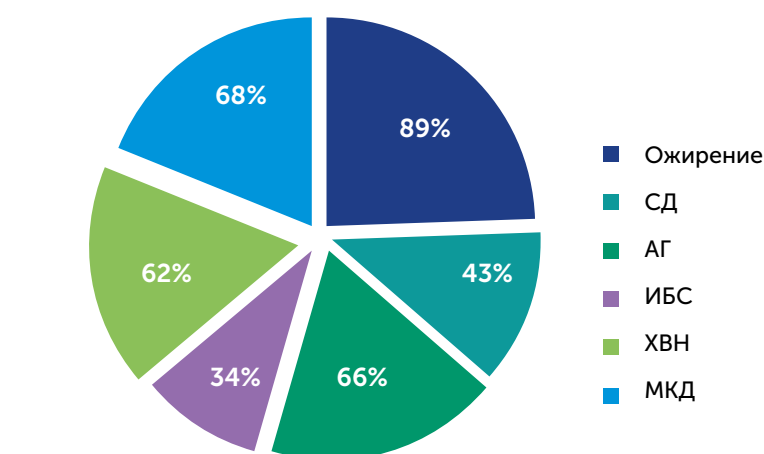


Рисунок 1. Коморбидность при остеоартрозе

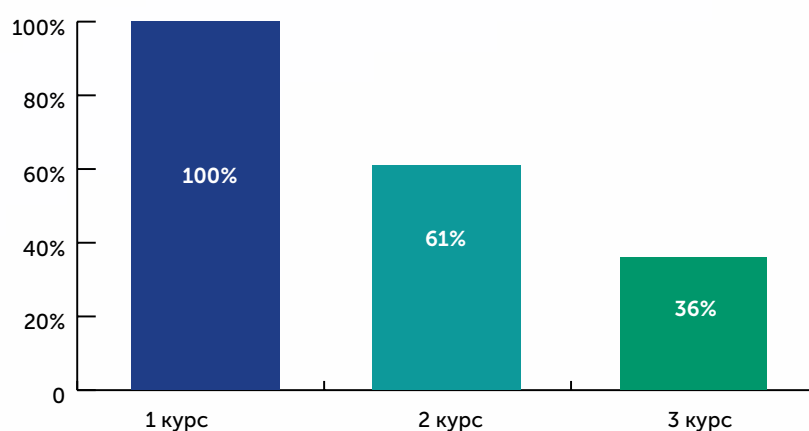


Рисунок 2. Процент больных, пролеченных 3 курсами Алфлутопа

Для определения интенсивности боли в суставах, скованности в них и двигательной активности использован индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index). Тест WOMAC представляет собой вопросник для самостоятельного заполнения больным, состоит из 24 вопросов, характеризующих выраженность боли (5 вопросов), скованность (2 вопроса) и функциональную способность (17 вопросов) больных с гонартрозом (Bellamy N. et al., 1988). Для запол-

нения анкеты WOMAC требуется 10 мин. Индекс WOMAC – высокоинформативный показатель, который можно использовать для оценки эффективности медикаментозного и немедикаментозного лечения (табл.).

Как следует из таблицы, у больных наблюдалось статистически значимое снижение боли в коленных суставах после первого курса терапии ($p < 0,05$), но наилучшие показатели выявлены у пациентов, прошедших все три курса лечения Алфлутопом ($p < 0,01$).

Таблица. Динамика индекса WOMAC

	Исходное состояние	После первого курса лечения	После второго курса лечения	После третьего курса лечения
Число пациентов	142	142	87	51
Интенсивность боли	34,5± 2,28	29,3± 1,96	18,8±2,03	15,7±3,48
Скованность	26,8 ± 2,40	20,1 ±2,67	14,3 ±3,15	5,2±1,81
Двигательная функция	64,9 ±3,61	74,81±5,43	81,02±4,77	90,14±6,32
Суммарный индекс	126±7,95	124,21± 10,06	114,12±9,95	111,04±11,61

Результаты интенсивности боли по индексу WOMAC представлены в баллах на следующей диаграмме (рис. 3).

Скованность также имела четкую тенденцию к снижению к концу третьего курса терапии препаратом Алфлутоп ($p < 0,05$). Двигательная функция оценена положительно после первого курса терапии, но достоверное восстановление активности суставов отмечено после второго и в конце третьего курса терапии ($p < 0,01$). После второго и третьего курсов терапии 47 пациентов смогли свободно подниматься и спускаться по лестнице, однако приседание осуществляли не в полном объеме. Признаки синовита исчезли после второго курса у 62 человек, после второго курса синовит купировался у 51 больного (рис. 4).

Об успешном применении препарата Алфлутоп свидетельствовало и снижение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП): после первого курса терапии Алфлутопом 36% больных полностью отказались от их приема, а 59% смогли снизить дозу; после второго курса терапии уменьшили суточную дозу 62% пациентов. В исходе третьего курса терапии 40 пациентов прекратили прием НПВП, снизили дозу нестероидных противовоспалительных средств 10 больных. Необходимо отметить, что из 40 пациентов 32 человека прекратили НПВП после первого курса лечения и на протяжении всего периода исследования не возобновляли прием обезболивающих средств. Прекращение приема или снижение суточной дозы НПВП следует рассматривать как дополнительный положительный эффект при лечении ОА, поскольку это способствует уменьшению риска развития лекарственных гастропатий и негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. На протяжении всех трех этапов лечения препаратом Алфлутоп, не зарегистрировано ни одного случая аллергической реакции и других побочных эффектов. Как было указано выше,

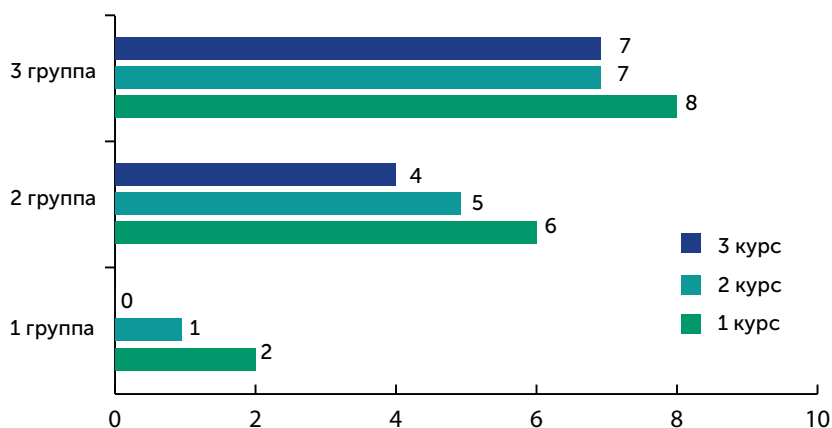


Рисунок 3. Интенсивность боли по индексу WOMAC

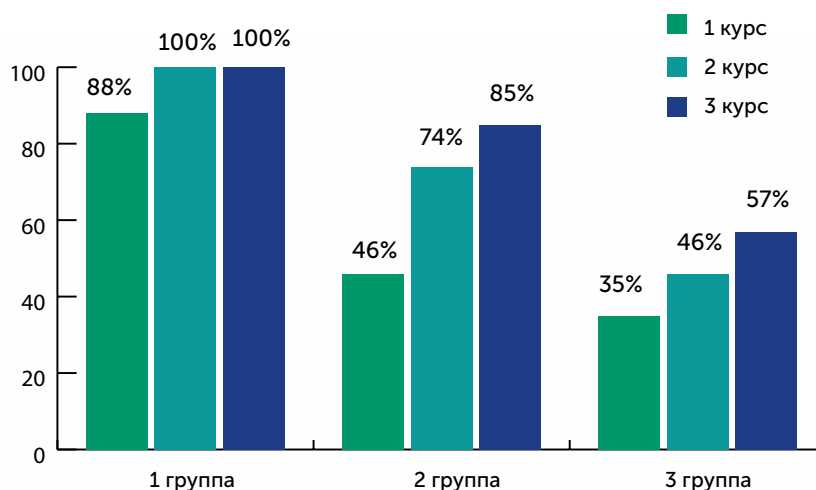


Рисунок 4. Процент восстановления объема движения в коленных суставах после 3 курсов лечения

в период проведения трех этапов лечения препаратом Алфлутоп, пациенты, принимая лекарственные средства, прописанные ранее кардиологом, эндокринологом и терапевтом не отмечали каких-либо признаков несовместимости.

Обсуждение

Хроническая боль в суставах посредством симпатoadреналовых реакций усугубляет тяжесть коморбидных заболеваний: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и пр. [1, 2, 6, 7, 33]. Уменьшение функциональных возможностей сустава со временем приводит к потере подвижности больных. Снижение ежедневной физической активности (из-за боли и нарушений функций) увеличивает декомпенсацию сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ, поскольку не позволяет проводить

реабилитационные мероприятия в полном объеме и усугубляет застойные явления. В популяции лиц пожилого возраста главной и самой частой причиной низкого качества жизни является ОА. Исследования последних лет показали, что при коморбидности сочетанные заболевания и ОА взаимно отягощают друг друга [22, 29, 33]. Вместе с тем, Алфлутоп влияет положительно не только на болевой синдром, но и на реактивное воспаление около-суставных мягких тканей при ОА, вследствие чего в нашем исследовании купировались признаки синовита у наблюдаемых пациентов, что наряду со снижением болевого фактора улучшило двигательную активность в суставах. По статистике, в США более чем треть больных, страдающих АГ, это примерно 20 млн человек, принимают одновременно НПВП и гипотензивные препараты [33]. В старшей возраст-

ной группе эти диагнозы сочетаются у 50% пациентов. Известно, что НПВП примерно в равной степени связываются с циклооксигеназой (ЦОГ) 1-го и 2-го типа – ферментом, участвующим в распаде арахидоновой кислоты [7, 8]. Известно, что подавление активности ЦОГ-1 приводит к снижению выработки физиологически необходимых простагландинов, обеспечивающих нормальное функционирование слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), микрососудов, интерстиция почек, клеток печени, агрегацию тромбоцитов [4, 7, 8]. Известно, что влияние НПВП именно на ЦОГ-1 приводит к язвенно-эрозивному повреждению слизистой оболочки ЖКТ более чем у 30% пациентов. Эндоскопическое исследование позволило уточнить частоту данного побочного эффекта, так как у 50–80% пациентов НПВП-индуцированные язвы протекают бессимптомно [7, 8, 25]. Однако нередко упускают из вида, что НПВП, мало влияя на АД у пациентов с его исходно нормальными показателями, достоверно повышают среднее АД у больных с АГ [6]. Следовательно, снижение дозы и кратности при-

ема НПВП благотворно сказывается на уровне АД и состоянии слизистой желудка. Таким образом, результаты клинического исследования свидетельствуют о наличии нескольких положительных факторов при лечении препаратом Алфлутоп. Об этом же свидетельствуют работы Л.И. Алексеевой, В.И. Мазурова, В.И. Егорова [1, 2, 6 и др.]. Пациенты, прошедшие только один курс терапии, отмечали обезболивающий эффект после прекращения лечения на протяжении 19 дней в среднем. Больные, получившие 2 курса терапии, – в среднем 28 дней. Пациенты после третьего курса терапии на протяжении 32 дней не нуждались в приеме НПВП. Значимость прекращения приема нестероидных противовоспалительных средств на фоне курса лечения Алфлутопом отмечено и в работах Н.В. Чичасовой и др. [15]. Наблюдаемый нами эффект последствия у препарата Алфлутоп отмечен в работах Л.И. Алексеевой и соавт. [2, 5, 6]. Следует отметить хорошую переносимость препарата Алфлутоп: ни в одном случае не отмечено аллергических реакций. Вместе с тем при назначении исследуемого

препарата с лекарственными средствами, используемыми пациентами в связи с наличием коморбидности, также не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов. В исследованиях Л.И. Алексеевой с соавт., Л. Гроппа и ряда других ученых сделан акцент на этом качестве препарата Алфлутоп [1–5].

Выводы

Таким образом, Алфлутоп один из немногих инъекционных средств, оказывающий анальгетическое и противовоспалительное действие не только в период терапии остеоартрита, но и в течение трех последующих недель, что позволяет пациентам в этот период последствия Алфлутопа получить паузу на прием НПВП, и положительно решить вопрос с их побочными реакциями. Особым преимуществом Алфлутопа при остеоартрите является его безопасность, совместимость с лекарственными средствами, применяемыми пациентами при наличии коморбидности. Следовательно, Алфлутоп – это средство выбора из большого арсенала средств, используемых при лечении остеоартрита.

Список литературы:

1. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545
2. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177
3. Бадюкин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза /РМЖ, 2006, с. 20–26.
4. Наумов А.В. и др. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. – М., 2017. – 40 с.
5. Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):20-2.[Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. The effectiveness of alflutop in patients with deforming arthrosis. Klinicheskaya Revmatologiya. 1995;(3):20-2 (In Russ.)].
6. Егоров И.В. Особенности лечения суставного синдрома у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией / И.В. Егоров, В.В. Цурко // Современная ревматология. – 2008. – №4. – С. 52.
7. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(S1): 1–29.
8. Карпов Ю.А., Куликова Т.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы сердечно-сосудистой безопасности. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010; 4: 60-65.
9. Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. Русский медицинский журнал. 2003;11(2):13-20.
10. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2001;(2):51-3. doi: 10.14412/1995-4484-2001-400

АЛФЛУТОП

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛФЛУТОП, 1 мл, 2 мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

активное вещество – биоактивный концентрат мелких морских рыб.

2.2 Качественный и количественный состав

Одна ампула по 1 мл содержит активное вещество – биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,1 мл,
Одна ампула по 2 мл содержит активное вещество – биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,2 мл,
Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный раствор от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат АЛФЛУТОП показан к применению у взрослых при:

- первичном и вторичном остеоартрите различной локализации (в т. ч. коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов)
- остеохондрозе
- спондилезе

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослым

При остеоартрозе и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно:

- по 1 мл в день, курс лечения составляет 20 инъекций (по 1 инъекции в день в течение 20 дней)
- или
- по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (по 1 инъекции через день в течение 20 дней).

При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1-2 мл в каждый сустав с интервалом 3 дня под наблюдением врача. Всего на курс лечения составляет 5 инъекций в каждый сустав.

Возможно сочетание внутрисуставного и внутримышечного методов введения.

Курс лечения целесообразно повторить через 6 месяцев по консультации врача.

Способ применения

Внутримышечно. Внутрисуставно.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у детей

Противопоказано применение препарата у детей. Следует учитывать повышенный риск развития аллергических реакций в случае индивидуальной непереносимости морепродуктов (морская рыба). Препарат должен применяться с осторожностью в случаях аутоиммунных заболеваний (ревматоидный полиартрит, анкилозирующий спондилит, эритематоз, склеродермия), под строгим медицинским наблюдением.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не выявлены

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Противопоказано применение препарата во время беременности или лактации.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Не влияет

4.8 Нежелательные реакции

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Редко

- зудящий дерматит, покраснение кожи и ощущение жжения в месте введения препарата
- кратковременные мигалии
- повышение кровяного давления

Очень редко

- возможно развитие анафилактических реакций

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- при внутрисуставных инъекциях возможно проходящее усиление болевого синдрома

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РПГ на ПВХ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы: у предрасположенных пациентов возможно возникновение аллергических реакций.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

4.9 Передозировка

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Код АТХ M09AX

АЛФЛУТОП – препарат биологического происхождения, хондропротектор, активным компонентом которого является биоактивный концентрат мелкой морской рыбы. Концентрат содержит гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат; аминокислоты), полипептиды с молекулярной массой 50000 дальтон, макро- и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь). Препарат регулирует обмен веществ в хрящевой ткани: оказывает хондропротекторное действие, основанное на угнетении активности гиалуронидазы и других ферментов, и нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. АЛФЛУТОП стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, тормозит биосинтез медиаторов воспаления, включая противовоспалительные цитокины.

Выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект проявляются на 8-10 день лечения.

5.2 Фармакокинетические свойства

Действие экстракта морских организмов является совокупным действием его активных компонентов, поэтому изучение фармакокинетических характеристик не представляется возможным.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследование токсичности после однократного применения, проведенное на мышах и крысах, самцах и самках, путем внутривенного введения, соответственно внутримышечного у крыс и подкожного у мышей, показало, что препарат АЛФЛУТОП – раствор для инъекций не является токсичным.

Токсичность при повторном применении: внутримышечное введение у крыс в течение 14 дней доз от DT x 5 до DT x 20 (DT – временная доза) (подострая токсичность), соответственно в течение 3 месяцев (хроническая токсичность) не изменило значительно прирост массы животных, ежедневное потребление корма, гематологические и биохимические константы, массу основных органов, морфологический и макро- и микроскопический внешний вид, по сравнению с контрольными группами.

Внутримышечное введение у кроликов в течение 4 месяцев доз в DT x 1; DT x 5; DT x 10 не привело к появлению токсичных изменений (химических, гематологических, биохимических, анатомопатологических).

Сенсибилизирующий потенциал: результаты проведенных тестов на мышах продемонстрировали что препарат АЛФЛУТОП – раствор для инъекций не является потенциальным аллергеном.

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «26» августа 2024г.
№ 078636

Исследования относительно эффекта препарата АЛФЛУТОП – раствор для инъекций на репродуктивный процесс, проведенные на двух поколениях кроликов и крыс, показали, что препарат не имеет эмбриотоксического или тератогенного действия, не влияет на репродуктивный процесс у плацентарных животных.

Тестирование мутагенного потенциала посредством теста Эймса, теста хромосомных аббераций в костном мозгу мышей и микроядерного теста привело к выводу, что препарат АЛФЛУТОП – раствор для инъекций не имеет мутагенных свойств и может быть использован в терапии человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Фенол,
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Случаи несовместимости до настоящего времени не известны.

6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 15 °С до 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 1 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

По 2 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке или по 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного

препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет специальных требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

К.О. Биотехнос С.А., ул. Горунулуй №3-5, г. Отопень, 075100, Румыния. Тел: + 403171024 02, e-mail: office@biotehnos.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ТОО «Registrarius Pharm Expert»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29
Телефон: +7-727-313-12-07
e-mail: info@registrarius.org

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5-№024143 Алфлутоп раствор для инъекций 1 мл
РК-ЛС-5-№024144 Алфлутоп раствор для инъекций 2 мл

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04 июня 2019

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 29 апреля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

11. Мазуров В.И. Болезни суставов / В.И. Мазуров, В.А. Онущенко, А.М. Лиля // Руководство для врачей. – СПб, 2008. – С.247–281.
12. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №4. – С. 4–9.
13. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О.И. Мендель [и др.] // РМЖ, Неврология 2007. – Том 15, № 23. – С. 1–5.
14. Светлова М.С., Игнатъева В.К. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. Клиническая медицина. 2004;(6):52-5.
15. Чичасова Н.В. Место медленно действующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза. Consilium Medicum. 2005;7(8):634-821.
16. Agarwal S., Long P., Seyedain A. et al. A central role for the nuclear factor-kB pathway in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical strain. FASEB J 2003; 17:899-901.
17. Arden N., Nevit M.C. Osteoarthritis: Epidemiology. Best Pract Res Clin Rheumatol.2006;20(1):3- doi: 10.1016/j.berh.2005.09.007
18. Atiquzzaman M., Karim M.E., Kopec J. et al. Role of Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs (NSAID s) in the Association between Osteoarthritis and Cardiovascular Diseases: A Longitudinal Study. Arthritis Rheumatol. 2019;71(11):1835-1843. DOI: 10.1002/art.41027.
19. Bally M., Dendukuri N., Rich B. et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. BMJ. 2017;357:j1909.
20. Bruyere O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019; 49(3): 337–50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit>
21. Dandona P., Aljada A., Chaudhury A., et al. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. Circulation 2005; 111: 1448-54.
22. Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A. et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(9):938–946. DOI: 10.1177/2047487315610663.
23. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis Maturitas. 2014;78: 184-7. doi: 0.1016/j.maturitas.2014.04.015
24. Hedbom E., Huselmann H.J. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. Cell Mol Life Sci 2002;59:45-53.
25. Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis / M.C. Hochberg // Clin Exp Rheumat. – 2008. – Vol. 26. – № 5. – Suppl 51. – P. 120-124.
26. Johnson A., Nguyen T., Day R. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? Ann Intern Med 1994; 121:289-300.
27. Kadam U.T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales / U.T. Kadam, K. Jordan, P.R. Croft // Ann Rheum Dis. – 2004. – Vol. 63. 408-414.
28. Kellgren J.H. Radiographic assessment of osteoarthritis / J.H. Kellgren, Lawrence J.S. // Ann. Rheum. Dis. – 1957. – № 16. – P. 494-501.
29. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. Stat Med. 1995;14:721-3. doi: 10.1002/sim.4780140803
30. Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists. / Caporali R. [et al.] // Sem Arthr Rheum. – 2005. – Vol. 35. – Issue 1. – Suppl. 1. – P. 31-37.
31. Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ. 2011;342:d1165.
32. Pickvance E.A., Oegema T.R.Jr., Thompson R.C. Immunolocalization of selected cytokines and proteases in canine articular cartilage after transarticular loading. J Orthop Res 1993;113:313-23.
33. Roubille C., Coste J., Sellam J. et al. Cardiovascular Comorbidities have a deleterious impact on knee osteoarthritis prognosis at 5 years: data from the prospective KHOALA COHORT. Ann Rheum Dis. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3500.
34. Hawker G.A. Osteoarthritis is a serious disease. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 Suppl 120(5): 3–6.
35. Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what is in a name? A review of the literature. Eur J Gen Pract. 1996;2(2):65-70. doi: 10.3109/13814789609162146
36. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA. 2000 Mar 15;283(11):1469-75. doi: 10.1001/jama.283.11.1469.
37. Sowers J.R., White W.B., Pitt B. et al.; Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165(2):161-8.

Место моксонидина в лечении артериальной гипертензии в сочетании с хронической болезнью почек



Г.А. Джунусбекова, д.м.н.,
профессор кафедры кардиологии Казахского Национального медицинского
университета имени С.Д. Асфендиярова

Согласно данным анализа Глобального бремени болезней, хроническая болезнь почек (ХБП) входит в число наиболее значимых причин смертности в мире. В 2022 г. ХБП занимала 10-е место среди 20 ведущих причин смерти. По прогнозам международных экспертов, к 2050 г. заболевание поднимется на 5-е место, опередив многие другие хронические неинфекционные патологии [1]. Такой прогноз подчеркивает стремительное увеличение бремени ХБП, необходимость раннего выявления и активного ведения пациентов для замедления прогрессирования заболевания.

На сегодняшний день ХБП диагностируется более чем у 10 % взрослого населения, что эквивалентно более 840 млн человек. Заболевание чаще встречается у пожилых пациентов, больных сахарным диабетом (СД) и артериальной гипертензией (АГ), женщин, представителей расовых и этнических меньшинств [2].

Особое значение имеет тот факт, что наибольшее эпидемиологическое бремя ХБП приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, где диагностические и терапевтические возможности ограничены. За последние два десятилетия ХБП стала одной из немногих неинфекционных болезней, демонстрирующих устойчивое увеличение смертности, что подчеркивает ее важность как глобальной проблемы общественного здравоохранения [3].

Анализ структурных причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) демонстрирует, что в глобальной популяции ключевым фактором, определяющим развитие терминальных стадий ХБП, является СД, формирующий 46 % всех случаев ТПН. На втором месте по частоте следует АГ, ответственная за 29 % случаев, что подчеркивает ее значительную роль в повреждении почек и прогресси-

ровании нефропатий. К менее распространенным, но клинически значимым причинам относятся гломерулонефриты и системные васкулиты – около 6 %, интерстициальный нефрит – 2 %, а также врожденные аномалии развития почек и мочевых путей, составляющие около 6–7 % [3]. Эта структура причин отражает тесную ассоциацию ХБП с метаболическими и сосудистыми нарушениями, а также с наследуемыми и воспалительными почечными поражениями.

Особое внимание заслуживает вклад АГ не только в развитие терминальной стадии заболевания, но и в формирование значительного числа потерянных лет полноценной жизни. По данным анализа Global Burden of Disease, АГ занимает второе место после диабета среди факторов, приводящих к сокращению ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с ХБП [4]. Учитывая хронический характер АГ и ее системное воздействие на сосудистое русло, данная патология остается одной из ключевых мишеней для профилактики прогрессирования ХБП и снижения риска ТПН.

Согласно данным Global Kidney Health Atlas, распространенность ХБП в Казахстане составляет около 10 %, что сопоставимо с глобаль-

ными показателями. Ретроспективный анализ эпидемиологии и прогноза ХБП за 2014-2018 гг. по данным Единой национальной электронной системы здравоохранения (ЕНЭЗС) показал, что в стране регистрировалось около 200 тысяч пациентов с установленным диагнозом [5]. Структура причин ХБП имеет выраженный кардиометаболический характер: ведущей этиологией является АГ – 44 %, далее следуют другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (31 %), СД (11%) и затем гломерулонефрит (9 %). Прогностические модели свидетельствуют о дальнейшем росте как распространенности, так и смертности ХБП вплоть до 2026 г. [5]. Эти тенденции подчеркивают необходимость усиления стратегий ранней диагностики, расширения нефропротективных программ и активного контроля факторов риска в национальной системе здравоохранения.

Гипертонический нефроангиосклероз развивается в результате длительного воздействия повышенного системного артериального давления (АД) на почечное сосудистое русло. Хроническое повышение систолического АД приводит к сужению приносящих артериол, снижению эффективного почечного кровотока и компенсаторной

активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ангиотензин II вызывает спазм выносящей артерии клубочка, что способствует формированию внутриклубочковой гипертензии и гиперfiltrации. Повышенная механическая нагрузка на клубочковый фильтрационный барьер приводит к нарушению его целостности, протеинурии и альбуминурии [6-7]. Развивающаяся хроническая ишемия клубочков сопровождается эндотелиальной дисфункцией, повреждением подоцитов и активацией фибротических сигнальных каскадов. В ответ на персистирующее давление и ишемию происходит пролиферация мезангиальных клеток, утолщение базальных мембран и отложение межклеточного матрикса. Эти процессы обуславливают структурную реконструкцию и склерозирование клубочков, приводя к постепенному снижению количества функционирующих нефронов и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Эти процессы усиливаются параллельным действием системной симпатической гиперактивности и эндотелиальной дисфункции, приводя к необратимому снижению количества функционирующих нефронов и постепенному уменьшению СКФ [8-9].

Прогрессирование хронического поражения почек развивается параллельно сердечно-сосудистому континууму, отражая единство патофизиологических механизмов и формируя единый кардиоренальный континуум [10].

Согласно обновленным рекомендациям KDIGO 2024, ХБП определяется как наличие структурных или функциональных нарушений почек, сохраняющихся на протяжении не менее трех месяцев и имеющих клинические последствия для здоровья. Это определение подчеркивает длительность процесса, структурную основу почечного повреждения и необходимость оценки не только фильтрационной функции, но и качественных показателей поражения нефронов [3].

К диагностическим критериям ХБП относятся два ключевых направления:

1. Маркеры повреждения почек, сохраняющиеся ≥ 3 месяцев, даже при нормальной СКФ (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²). К ним относятся:
 - альбуминурия ≥ 30 мг/сут или повышенное соотношение альбумин/креатинин;
 - изменения осадка мочи (эритроцитурия, цилиндрурия);
 - электролитные нарушения, отражающие канальцевую дисфункцию;
 - структурные аномалии по данным УЗИ, КТ или МРТ (изменение размеров, повышение эхогенности, кисты, нефрокальциноз);
 - гистологические признаки хронического поражения (фиброз, склероз клубочков).
2. Снижение СКФ, когда рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющаяся ≥ 3 месяцев, независимо от наличия или отсутствия альбуминурии [3].

В соответствии с алгоритмом скрининга, диагностики и стадирования ХБП у взрослых, KDIGO 2024 также рекомендует определять расчетную СКФ, основанную не только на уровне креатинина, но и на уровне цистатина С, если этот анализ не проведен ранее и доступен в клинических условиях. Использование комбинированной формулы (creatinine + cystatin C) повышает точность оценки рСКФ, особенно в случаях, когда концентрация креатинина может быть неинформативной, например, при сниженной мышечной массе, ожирении или у пожилых пациентов.

Эти обновленные положения KDIGO подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике ХБП, объединяя лабораторные биомаркеры, методы визуализации и структурные данные для раннего выявления заболевания и точного стадирования.

Согласно современным рекомендациям, пациенты с ХБП умеренной стадии (СКФ в диапазоне 30-59 мл/мин/1,73 м² (стадии G3a-

G3b)) относятся к категории высокого сердечно-сосудистого (СС) риска, что требует усиленного контроля факторов риска и агрессивной кардио- и нефропротективной стратегии. У пациентов с тяжелой ХБП, когда СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (стадии G4-G5), уровень сердечно-сосудистого риска классифицируется как очень высокий, сопоставимый с риском больных, перенесших крупные атеротромботические события. Эта группа характеризуется выраженными гемодинамическими, метаболическими и структурными нарушениями, ускоряющими прогрессирование как почечной, так и сердечно-сосудистой патологии [11].

Повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП связано не только с традиционными механизмами атеросклеротического поражения сосудов, но и с развитием так называемой ремоделирующей (ренокардиальной) кардиомиопатии, возникающей уже на ранних стадиях снижения СКФ. Ключевыми патогенетическими звеньями этой кардиомиопатии являются гиперфосфатемия, хроническая воспалительная активация, дисфункция эндотелия, усиленная сосудистая кальцификация, анемия и активация симпатико-адреналовой системы. Эти изменения приводят к гипертрофии миокарда, нарушению диастолической функции и формированию специфического кардиоренального фенотипа [12].

Таким образом, хроническая болезнь почек является независимым и мощным фактором сердечно-сосудистого риска, причем степень его выраженности увеличивается по мере снижения СКФ. Это подчеркивает необходимость интегрированного подхода к ведению пациентов, ориентированного одновременно на нефропротекцию и кардиопротекцию.

Современная стратегия ведения пациентов с ХБП согласно рекомендациям KDIGO 2024 г. основывается на комплексном подходе, включающем модификацию образа жизни, регулярную оценку факто-

ров риска и применение доказанной нефропротективной фармакотерапии.

Модификация образа жизни является обязательным компонентом терапии на всех стадиях ХБП. Пациентам рекомендуется: соблюдение диетических рекомендаций, включая ограничение соли, контроль потребления белка и коррекцию калорийности рациона; поддержание адекватной физической активности, соответствующей функциональному статусу; строгий отказ от курения, являющегося независимым фактором прогрессирования ХБП и ССЗ; снижение массы тела при наличии избыточного веса или ожирения.

Регулярная оценка факторов риска, включая АД, индекс массы тела, липидный профиль, альбуминурию, показатели глюкозы и СКФ, должна проводиться каждые 3–6 месяцев, в зависимости от стадии ХБП.

Фармакотерапевтическая основа лечения ХБП также регламентирована KDIGO 2024. К терапии первой линии относится назначение SGLT2-ингибиторов. Эти препараты рекомендуются большинству пациентов с ХБП как нефропротективная терапия, и их прием следует продолжать до начала диализа или выполнения трансплантации, при отсутствии противопоказаний.

Жесткий контроль АД является ключевым фактором замедления прогрессирования ХБП. Целевой уровень САД для большинства пациентов – <120 мм рт. ст. по данным стандартизированного офисного измерения, что согласуется с данными исследования SPRINT и отражено в KDIGO 2024.

Базовой терапией ХБП остается блокада РААС с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Препараты назначаются в максимально переносимых дозах, поскольку только полноразмерная блокада РААС обеспечивает доказанное снижение альбуминурии и замедление скорости снижения СКФ.

Липид-снижающая терапия является важным дополнением нефропротекции. KDIGO 2024 рекомендует назначение статинов средней или высокой интенсивности пациентам с ХБП для снижения сердечно-сосудистого риска вне зависимости от исходных уровней холестерина, особенно у пациентов старше 50 лет.

Согласно рекомендациям Европейского общества по гипертонии (ESH, 2023), контроль АД является обязательным на всех стадиях ХБП, поскольку АД рассматривается как второй по значимости фактор риска развития ТПН после СД. Антигипертензивная терапия играет центральную роль в замедлении потери функции почек, снижении альбуминурии и уменьшении риска СС-осложнений.

Для большинства пациентов с ХБП рекомендуется достижение уровня офисного АД <140/90 мм рт. ст. Более строгий контроль – снижение офисного АД до <130/80 мм рт. ст. – целесообразен у молодых пациентов, пациентов с выраженной альбуминурией (>300 мг/г или А3), пациентов с высоким или очень высоким СС-риском, при условии хорошей переносимости лечения [15].

Выбор антигипертензивной терапии у пациентов с ХБП определяется стадией заболевания и уровнем СКФ. В рекомендациях ESH 2023 и KDIGO 2024 подчеркивается необходимость раннего начала комбинированной терапии с последующей титрацией до максимальных переносимых доз.

1. Пациенты с ХБП стадии G1–G3 (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²). Базовым подходом является назначение двойной комбинации, включающей ИАПФ или БРА, блокатор кальциевых каналов (БКК) или тиазидный/тиазидоподобный диуретик. Комбинация титруется до максимальных переносимых доз. При недостижении целевого уровня АД рекомендуется переходить к тройной комбинации: ИАПФ/БРА + БКК + тиазидный/тиазидоподобный диуретик.

2. Пациенты с ХБП стадии G3b–G5 (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), не на диализе. Эффективность тиазидных и тиазидоподобных диуретиков уменьшается по мере снижения СКФ; поэтому при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² рекомендуется: замена тиазидных диуретиков на петлевые (фуросемид, торасемид), сохранение блокады РААС в максимально переносимых дозах, продолжение использования БКК.

3. Истинно резистентная АГ. Если целевой уровень АД не достигнут на тройной комбинированной терапии, рекомендуется добавить один из следующих препаратов:

- антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) при ХБП стадий G1–G3 (СКФ ≥ 30);
- клорталидон как предпочтительный вариант при ХБП стадий G3–G5 (СКФ <30);
- β -адреноблокатор,
- α -адреноблокатор,
- препарат центрального действия – моксонидин – особенно при сопутствующей симпатической гиперактивности [15].

Устойчивая, резистентная к терапии АГ, является частой и важной проблемой, с которой сталкиваются пациенты с ХБП, ведь неконтролируемая гипертензия является движущей силой прогрессирующей потери функции почек [16].

По современным данным, в развитии АГ участвуют несколько основных механизмов: усиление активности симпатической нервной системы (СНС), стимуляция РААС, нарушения функции почек и барорецепторов, эндотелиальная дисфункция, повышение жесткости магистральных сосудов, хроническое субклиническое воспаление иммунного характера, а также изменения микробиоты [17–18].

СНС играет ключевую роль в патогенезе АГ и ХБП, формируя устойчивый патологический круг, способствующий прогрессированию обоих состояний. В условиях гиперактивности СНС наблюдается

системное повышение тонуса сосудов, увеличение сердечного выброса и усиление реабсорбции натрия в почках, что приводит к задержке жидкости и стойкому повышению АД. Вместе с тем симпатическая гиперактивность способствует снижению почечного кровотока, активации РААС и развитию воспаления и фиброза ткани почек, что ускоряет снижение СКФ. Таким образом, СНС не только участвует в формировании АГ, но и напрямую влияет на прогрессирование почечной дисфункции [19].

Ряд исследований подтверждают данные о влиянии гиперактивности СНС на прогрессирование ХБП и АГ, так у пациентов установлено учащение частоты сердечных сокращений, повышение уровня норадреналина в плазме, альбуминурии [20–22].

Усиление симпатической активности индуцирует вазоконстрикцию почечных артериол, активирует РААС и стимулирует секрецию ренина, что, в свою очередь, способствует не только прогрессированию АГ, но и дальнейшему ухудшению функции почек [23–24]. Наряду с этим развивается снижение чувствительности к соли и увеличение ее потребления, что в свою очередь приводит к ухудшению контроля АГ [25].

В последние годы все чаще используется термин “кардио-рено-метаболический синдром”, обозначающий комплекс нарушений, возникающих вследствие взаимосвязи между ожирением, СД, ХБП и ССЗ [26].

Учитывая данный патогенетический вклад СНС, особенно важно применять персонализированный подход к комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с АГ и ХБП, с учетом фармакокинетических особенностей препаратов и их нефропротективных свойств. Такое направление в терапии позволит не только эффективно контролировать АД, но и замедлить прогрессирование ХБП, снижая риски сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Рекомендации и стандарты задают

стратегию, а тактика строится на персонализированном подходе к терапии.

Контроль АД – ключевой фактор терапии ХБП, поскольку его повышение оказывает более выраженное повреждающее действие на почки, чем любые эффекты узконаправленного лечения. В связи с этим, достижение целевых уровней АД – менее 140/90 мм рт. ст., а при хорошей переносимости и менее 130/90 мм рт. ст. является главной задачей в лечении коморбидных пациентов, так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число как почечных, так и СС-осложнений. Преимуществом в выборе должны пользоваться лекарственные средства, как минимум нейтрально действующие на обменные процессы, обладающие нефро- и кардиопротекцией и снижающие гиперактивность СНС.

В данной обзорной статье акцент сделан на антигипертензивном компоненте терапии пациентов с ХБП, с особым рассмотрением группы лекарственных средств, обладающих глубоким этиотропным действием в лечении АГ. Речь идет о препаратах центрального симпатолитического действия – агонистов I1-имидазолиновых рецепторов.

Открытие имидазолиновых рецепторов в 1984 г. и разработка их селективных агонистов стало важным этапом, позволившим создать препараты, которые эффективно снижают АД за счет снижения активности СНС и одновременно сохраняют благоприятный метаболический профиль, что особенно значимо для лечения резистентной АГ и пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями [27].

Симпатолитические лекарственные средства обладают улучшенным профилем эффективности и безопасности, позволяя более избирательно и селективно модулировать активность СНС без выраженного влияния на центральные α_2 -адренорецепторы, что снижает риск побочных эффектов [28].

Имидазолиновые рецепторы типа I1 локализируются преимуще-

ственно в ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга – области, играющей ключевую роль в регуляции симпатического тонуса. Активация этих рецепторов приводит к снижению активности сосудодвигательного центра, что сопровождается уменьшением симпатической импульсации и, как следствие, снижением высвобождения норадреналина из адренергических нейронов. Дополнительно, имидазолиновые рецепторы I1 экспрессируются в надпочечниках, где их стимуляция способствует снижению секреции адреналина, усиливая общий антигипертензивный эффект.

Помимо центральных структур, имидазолиновые рецепторы I1 обнаружены в почках, в частности на мембранах митохондрий эпителиальных клеток канальцев. Их активация приводит к угнетению реабсорбции натрия, обладает диуретическим действием и способствует снижению артериального давления. Дополнительным механизмом гипотензивного действия является уменьшение продукции ренина, частично обусловленное снижением симпатических влияний на юстагломерулярный аппарат [29].

На сегодняшний день одним из наиболее изученных и широко применяемых представителей селективных агонистов I1-имидазолиновых рецепторов является моксонидин. Благодаря своему механизму действия он обеспечивает эффективное снижение АД при минимальном влиянии на центральные α_2 -адренорецепторы, что способствует лучшей переносимости и снижению риска побочных эффектов. Моксонидин демонстрирует не только антигипертензивную активность, но и потенциальные метаболические и нефропротективные эффекты, что делает его особенно актуальным в терапии пациентов с АГ и ХБП.

Влияние моксонидина на метаболические параметры подтверждено результатами исследования ALMAZ, проведенного у пациентов с артериальной гипертензией

и метаболическими нарушениями. В ходе 16-недельного наблюдения (202 пациента) было показано, что моксонидин не только эффективно снижает и стабилизирует АД, но также улучшает чувствительность тканей к инсулину, снижает уровень инсулина в плазме и способствует нормализации углеводного обмена [30].

Эти данные дополняют результаты постмаркетингового исследования CAMUS, где отмечено, что применение моксонидина способствует не только снижению и стабилизации АД, но также уменьшению массы тела у пациентов с ожирением что подчеркивает его комплексное влияние на метаболические процессы [31].

В дополнение к этим данным, многоцентровое исследование MERSY показало, что длительная терапия моксонидином у пациентов с АГ и метаболическим синдромом приводит не только к выраженному снижению АД, но и к улучшению показателей углеводного – снижение уровня глюкозы в крови (с 6,8 до 6,2 ммоль/л) и липидного обмена – снижение уровня триглицеридов (с 2,2 до 2, ммоль/л), а также снижению массы тела, что подтверждает его значимый метаболический эффект в данной категории пациентов [32].

Плейотропные эффекты моксонидина отмечаются и при ведении пациентов с ХБП, что отражает его способность оказывать дополнительное нефропротективное действие наряду с антигипертензивным эффектом. В частности, исследование Krespi P.G. и соавт. показало, что терапия моксонидином у пациентов

с эссенциальной АГ приводит к снижению уровня микроальбуминурии, а также уменьшению концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции – тромбомодулина и ингибитора активатора плазминогена-1. Эти результаты свидетельствуют о положительном влиянии препарата на сосудистую функцию и прогрессирование почечной патологии [33].

Дополнительные данные о применении моксонидина у пациентов с нарушенной функцией почек представлены в исследовании Littlewood K.J. и соавт., где проведен сравнительный анализ терапии моксонидином и нитрендипином у больных с АГ и выраженной хронической почечной недостаточностью. Результаты показали, что моксонидин в дозе 0,3 мг/сут обеспечивает сопоставимое снижение АД, что и БКК нитрендипин в дозе 20 мг в комбинации с блокатором РААС при далеко зашедшей ХБП, но при лучшей переносимости и более высокой экономической эффективности, что делает моксонидин более предпочтительным вариантом в комплексной терапии данной категории пациентов [34]. Этот факт имеет особое значение, учитывая, что БКК традиционно рассматриваются как препараты выбора при резистентной АГ у пациентов с ХБП.

В то же время известно, что при снижении СКФ ниже 30-15 мл/мин часто возникает необходимость отмены ИАПФ и БРАП, которые являются базовыми препаратами при ХБП с АГ или без нее. В этой клинической ситуации моксонидин приобретает особое значение, поскольку его преимущества перед

БКК демонстрируют потенциал продления жизни пациентов и отсрочки начала почечно-заместительной терапии.

Согласно рекомендациям Европейского общества по АГ (2023), препараты центрального действия, включая моксонидин, рассматриваются как терапия третьей линии у пациентов с нарушением функции почек, включая стадии ХБП 4-5 [35].

В этой группе целесообразно применение моксонидина не только на терминальных стадиях и при гемодиализе, когда использование традиционных антигипертензивных средств ограничено из-за противопоказаний и побочных эффектов, но и на более ранних этапах для профилактики прогрессирования почечной дисфункции, учитывая значимую роль гиперактивности симпатической нервной системы в патогенезе ХБП [36].

Таким образом, включение препаратов центрального действия, в частности агонистов П-имидазолиновых рецепторов, в терапевтические схемы при АГ и ХБП имеет высокую клиническую значимость. Эти средства не только обеспечивают эффективный контроль АД, но и демонстрируют плейотропные эффекты, включая улучшение метаболических показателей и нефропротективное действие, что способствует снижению СС-риска и замедлению прогрессирования почечной недостаточности. Использование моксонидина в дозе 0,2 мг 2 раза в день оправдано как дополнение к ИАПФ или БРА у пациентов с АГ на фоне ХБП, включая диабетическую нефропатию.

Список литературы:

1. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 Vollset, Stein Emil et al. The Lancet, 2024, Volume 403, Issue 10440, 2204 – 2256.
2. Kidney Int Suppl 2022 127-11DOI: (10.1016/j.kisu.2021.11.003).
3. Kidney International (2024) 105 (Suppl 4S), S117–S314.
4. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):709–733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061315; PMCID: PMC7049905.
5. Zhakhina G., Gaipov A., Mussina K. et al. Current epidemiology and forecasting the trend of chronic kidney disease in Kazakhstan Kidney International Reports Volume 8 Issue 3 (March 2023) DOI: 10.1016/j.ekir.2023.02.402.
6. Anders HJ, et al. Nat Rev Nephrol 2018;14:361–377.
7. Kitching AR, Hutton HL. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:1664–1674.
8. Schelling JR. Pediatr Nephrol 2016;31:693–706.
9. Liu BC, et al. Kid Int 2018;93:568–579.

10. Подзолков В.И., Ткачева О.Н., Остроумова О.Д. Кардио-ренальный континуум: современное понимание и клинические аспекты. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(5): 421–428.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
12. Noels H, van der Vorst EPC, Rubin S et al. Renal-Cardiac Crosstalk in the Pathogenesis and Progression of Heart Failure. *Circ Res*. 2025 May 23;136(11):1306–1334. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325488. Epub 2025 May 22. PMID: 40403103; PMCID: PMC12105978.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117–S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803
14. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
15. Mancia, Kreutz et al. *Journal of Hypertension* 2023, 41:000–000.
16. Laverman G., Remuzzi G. Antihypertensive therapy in chronic renal disease: a place for sympatholytic agents? *Journal of Hypertension* 2003, Vol 21 No 9.
17. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
18. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
19. Grassi G, Bertoli S, Seravalle G. Sympathetic nervous system: role in hypertension and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):46–51.
20. Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Limited reliability of heart rate as a sympathetic marker in chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2021;39(7):1429–1434.
21. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846–851.
22. Grassi G, Bertoli S, Seravalle G. Sympathetic nervous system: role in hypertension and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):46–51.
23. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):170. doi:10.1186/s12933-021-01356-w.
24. Rump L. The Role of Sympathetic Nervous Activity in Chronic Renal Failure. *J Clin Basic Cardiol*. 2001;4(3):179–82.
25. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, et al. Sympathetic nerve traffic overactivity in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2021;39(3):408–16. doi:10.1097/HJH.0000000000002661.
26. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney- Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–35.
27. P.Bousquet, J.Feldman. (1999). Drugs Acting on Imidazoline Receptors, 58(5), 799–812. doi:10.2165/00003495-199958050-00003.
28. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1367–75. doi: 10.1111/eci.12553.
29. Smyth D.D., Pirnat D., Forzley B., Penner S.B. Apparent absence of direct renal effects of imidazoline receptor agonist. *Ann NY Acad Sci* 2003;1009(1):288–295.
30. Chazova I., Almazov V.A. et al. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8: 456–65.
31. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with metabolic syndrome: A postmarketing surveillance study // *J. Hum. Hypertens*. – 2004.-18. – 669–75.
32. Chazova I., Schlaich M.P. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study // *Int. J.Hypertens*. – 2013. – 2013. – 41689.
33. Krespi P.G., Makris T.K., et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1998. – 12. – 463–7.
34. Littlewood K.J., Greiner W. Et al. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: A cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol*. – 2007. – 8. – 9.
35. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071.
36. Баранова Е.И., Ионин В.А., Ротарь О.П. Персонализированный подход к терапии пациентов с артериальной гипертензией: фокус на агонисты имидазолиновых рецепторов. Мнение по проблеме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(2):4342).

Оценка фракции выброса и сократительная функция левого желудочка: насколько этот параметр точен?



А.Д. Гвоздева¹, В.Д. Закиев², С.Р. Гиляревский²

¹Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Оценка фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) относится к важным компонентам диагностики сердечной недостаточности (СН) и принятия решения о тактике лечения пациентов с СН. В клинической практике для оценки систолической функции ЛЖ и ФВ ЛЖ обычно используется эхокардиография, прежде всего в связи с ее простотой и доступностью, однако данный метод имеет ряд ограничений, к которым относят в первую очередь межисследовательскую и внутриисследовательскую вариабельность результатов, зависимость от качества визуализации и др. Результаты исследований, в ходе выполнения которых изучали эффекты применения различных лекарственных средств при СН и сохраненной ФВ ЛЖ, свидетельствовали о различиях эффективности препаратов в зависимости от величины ФВ ЛЖ. Такие результаты позволяют предположить, что препараты базовой терапии СН и сниженной ФВ ЛЖ сохраняют свою эффективность при СН и сохраненной ФВ ЛЖ, если у них имеются признаки нарушения не только диастолической, но и систолической функции. Таким образом, ФВ ЛЖ может быть недостаточно надежным критерием для выбора терапии. В связи с этим очевидна необходимость внедрения в клиническую практику дополнительных маркеров для оценки систолической функции ЛЖ. Целью данного обзора было обсуждение трудностей оценки и клинической интерпретации систолической функции ЛЖ с помощью эхокардиографии и возможностей альтернативных диагностических методов, в частности деформации миокарда (спекл-трекинг-эхокардиография).

Ключевые слова: фракция выброса левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, спеклтрекинг-эхокардиография, систолическая функция миокарда, глобальная деформация миокарда

Для цитирования: Гвоздева АД, Закиев ВД, Гиляревский СР. Оценка фракции выброса и сократительная функция левого желудочка: насколько этот параметр точен? Медицинский совет. 2024;18(16):108–113. <https://doi.org/10.21518/ms2024-384>.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ejection fraction assessment and left ventricular contractile function: How accurate is this parameter?

Anna D. Gvozdeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5684-9842>, gvozdevaannalech@gmail.com

Vadim D. Zakiev², <https://orcid.org/0000-0003-4027-3727>, zakiev739@gmail.com

Sergey R. Gilyarevskiy², <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, 21sgilarevsky@rambler.ru

¹Davydovsky Moscow City Clinical Hospital; 11/6, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

Evaluation of the left ventricular (LV) ejection fraction (EF) is a key component for diagnosis and treatment of heart failure (HF). Echocardiography is commonly used to assess LV systolic function and LV EF due to its simplicity and availability. However, it has some limitations, including inter- and intra-observer variability, dependence on the quality of visualization, etc. HF trials showed that there are some differences in the HF therapy effectiveness depending on the value of LV EF. These results suggest that basic therapy for HF and reduced LVEF is also effective in HF and preserved LVEF if patients have impairment of not only diastolic but also systolic function. Thus, LVEF may not be a reliable parameter to guide treatment decisions and it is necessary to introduce additional markers into clinical practice to assess LV systolic function. The purpose of this review is to discuss the difficulties of assessing LV systolic function using echocardiography and the possibilities of using alternative diagnostic methods, in particular myocardial deformation (speckle tracking echocardiography).

Keywords: left ventricular ejection fraction, chronic heart failure, echocardiography, speckle-tracking echocardiography, left ventricular systolic function, global myocardial deformation

For citation: Gvozdeva AD, Zakiev VD, Gilyarevskiy SR. Ejection fraction assessment and left ventricular contractile function: How accurate is this parameter? Meditsinskiy Sovet. 2024;18(16):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-384>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой сложный клинический синдром, который характеризуется симптомами и признаками, обусловленными

структурными или функциональными нарушениями наполнения желудочков и/или выброса крови [1]. Наиболее распространенным и общепринятым показателем, по которому оценивают функцию левого

желудочка (ЛЖ), остается фракция выброса (ФВ) ЛЖ. ФВ ЛЖ определяют как часть объема крови, находящегося в левом желудочке в конце диастолы, которая в каждый цикл выбрасывается в аорту, рас-

считанную в процентах от конечно-диастолического объема ЛЖ.

Оценка ФВ ЛЖ различными методами относится к важным компонентам диагностики СН и принятия решения о тактике лечения пациентов с СН. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, ФВ ЛЖ лежит в основе классификации СН: СН со сниженной ФВ (СНснФВ, ФВ ЛЖ менее 40 %), СН с умеренно сниженной ФВ (ФВ ЛЖ 40–49 %) и СН с сохраненной ФВ (СНсохрФВ, ФВ ЛЖ 50 % и более) [1–3]. В настоящее время ряд экспертов предлагают упростить классификации СН в зависимости от ФВ ЛЖ на СН с ФВ ЛЖ меньше 50 % и СН с ФВ ЛЖ более 50 % [4].

Целью данного обзора было обсуждение трудностей оценки и клинической интерпретации систолической функции ЛЖ с помощью эхокардиографии и возможностей альтернативных диагностических методов, в частности деформации миокарда (спекл-трекинг-эхокардиография).

Ограничения фракции выброса левого желудочка как параметра систолической функции левого желудочка

Известно, что оценка ФВ ЛЖ представляет собой не единственный и далеко не самый чувствительный показатель систолической функции ЛЖ. Кроме того, оценка ФВ ЛЖ имеет ряд ограничений. Во-первых, критерии «нормальной» ФВ ЛЖ варьируют в зависимости от метода исследования, а также от пола пациента [5, 6]. Согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейского общества сердечно-сосудистой визуализации, нижний порог для «нормальной» ФВ ЛЖ, по данным двухмерной эхокардиографии, составляет 52 и 54 % для мужчин и женщин соответственно [7]. При оценке ФВ с помощью трехмерной эхокардиографии пороговое значение для определения нормы несколько ниже и составляет 50 и 53 % соответственно, а при

оценке с помощью радиоизотопной вентрикулографии – 46 % независимо от пола [8]. В связи с этим важно описание точной методологии расчета ФВ ЛЖ в клинических исследованиях при СН. В более ранних исследованиях по оценке эффективности приема бисопролола при СН (исследования CIBIS и CIBIS-II) ФВ ЛЖ рассчитывали с помощью как эхокардиографии (с использованием различных методик), так и радиоизотопных методов [9, 10]. В ряде исследований отсутствовали указания на используемые методы оценки ФВ ЛЖ [11, 12].

В настоящее время в клинической практике для оценки систолической функции ЛЖ и ФВ ЛЖ обычно используется эхокардиография, прежде всего в связи с ее простотой и доступностью. К ограничениям метода относят качество визуализации, от которого зависит точность измерения как в двухмерном, так и трехмерном режиме. Ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, плохое «ультразвуковое окно» чаще всего становятся причинами неоптимальной визуализации. К ограничениям эхокардиографии также относят наличие вариабельности результатов последовательных исследований, выполненных как разными, так и одним специалистом [13, 14], что особенно важно для пациентов с СН и промежуточными значениями ФВ ЛЖ. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации и Американского общества эхокардиографии, оценка ФВ ЛЖ может проводиться в двухмерном режиме с помощью бипланового метода дисков (по Симпсону) или при наличии технической возможности с помощью трехмерной эхокардиографии [7]. Однако оценка ФВ ЛЖ по методу Симпсона характеризуется лишь умеренной воспроизводимостью, что связано с особенностями получения срезов ЛЖ. Считается, что различие между последовательными измерениями ФВ ЛЖ менее 10 % может быть обусловлено вариабельностью и не может указывать на улучшение

или ухудшение систолической функции [15]. Трехмерная эхокардиография характеризуется более высокой воспроизводимостью, но существенно зависит от хорошего качества изображения [16].

Следует также отметить, что оценка ФВ ЛЖ не всегда дает верное представление о сократительной функции ЛЖ. Например, при выраженной концентрической гипертрофии ЛЖ или небольшом размере полости ЛЖ систолическая функция ЛЖ и ударный объем снижены, несмотря на нормальную или «сверхнормальную» ФВ ЛЖ [17]. Кроме того, ФВ ЛЖ зависит от условий пред- и постнагрузки на ЛЖ, что можно наблюдать, например, при тяжелой митральной регургитации [18]. Нарушения сердечного ритма также влияют на ФВ ЛЖ: уменьшенный ударный объем при тахикардии или вариабельный интервал R-R при фибрилляции предсердий может привести к недооценке ФВ ЛЖ [18].

Различия в эффективности терапии в клинических исследованиях при сердечной недостаточности: необходимость внедрения дополнительных параметров оценки систолической функции левого желудочка

Несмотря на все ограничения, оценка систолической функции ЛЖ с помощью ФВ была основным критерием включения в большинство рандомизированных клинических исследований, изучавших различные виды вмешательств у пациентов с СН. Исторически эффективность применения препаратов, относящихся к базовой терапии СНснФВ (b-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, сакубитрил/валсартан и антагонисты минералокортикоидных рецепторов), была доказана в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которые включали пациентов с

ФВ ЛЖ менее 40 %. Выбор такого критерия включения был обусловлен не столько представлениями об определенной точке разделения для ФВ ЛЖ, которая указывает на наличие систолической дисфункции, сколько результатами расчета статистической мощности исследований, т.к. включение пациентов с менее благоприятным прогнозом (при более низкой ФВ ЛЖ) повышало вероятность достижения статистически значимых различий между группами по основному показателю при меньшей выборке [19]. В дальнейшем такой подход затруднил интерпретацию полученных результатов исследований, в которые были включены пациенты с СНсохрФВ [20]. Например, в исследовании CHARM-PRESERVED прием кандесартана не был эффективен по данным анализа, включавшего всех пациентов в целом, но сопровождался снижением риска развития исходов, включенных в основной показатель, в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ в диапазоне от 40 до 49 % [21]. Результаты исследования PARAGON-HF по оценке эффективности применения сакубитрила/валсартана в целом указывали на отсутствие статистически значимого влияния на основной комбинированный показатель частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и частота госпитализаций по поводу утяжеления СН, по сравнению с валсартаном у пациентов с СН с ФВ более 45 % (отношение частот 0,87 при 95 %-ном доверительном интервале (ДИ) от 0,75 до 1,01; $p = 0,06$). Однако в ходе выполнения вторичного анализа данных об участниках исследования предположили о преимуществе приема сакубитрила/валсартана у пациентов с ФВ ЛЖ, которая была меньше ее медианы, т.е. 57 %, а также в подгруппе женщин [22]. По данным анализа данных об участниках исследования EMPEROR-PRESERVED, прием эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в целом был эффективен по влиянию на основной показа-

тель, но в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ 60 % и более статистически значимой эффективности не было отмечено, а в группе пациентов с ФВ в диапазоне от 50 до 59 % преимущества имели лишь пограничную статистическую значимость (отношение риска 0,80 при 95 % ДИ от 0,64 до 0,99) [23]. В то же время результаты анализа данных об участниках исследования DELIVER позволяли предположить, что прием дапаглифлозина статистически значимо не снижал основной показатель при ФВ 49 % или менее (отношение риска 0,87 при 95 % ДИ от 0,72 до 1,04) и был эффективен в подгруппах с ФВ в диапазоне от 50 до 59 % и с ФВ ЛЖ 60 % или более [24]. Впрочем, следует отметить, что результаты анализа в подгруппах могут быть случайными и служат лишь основанием для выдвижения гипотезы.

Значение ФВ ЛЖ 50 % как точка разделения для установления СН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ основано на данных 7 крупных популяционных исследований, выполненных в США с использованием эхокардиографии. В такие исследования включали пациентов без артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²), хронической болезни почек. Средняя ФВ ЛЖ в этой популяции вне зависимости от возраста, расовой принадлежности и роста/массы тела составила 62 % (95 %-ный ДИ 52–72 %) для мужчин и 64 % (95 %-ный ДИ 54–74 %) для женщин. Принимаемая во внимание 95 %-ный ДИ, ФВ ЛЖ меньше 50 % является гарантированно сниженной. При этом, по данным ряда исследований, увеличение смертности начинается и при более высоких значениях ФВ ЛЖ [25].

Эти данные и результаты анализов РКИ позволяют предположить, что лекарственные препараты, которые показали свою эффективность в исследованиях среди пациентов с СНсохрФВ, были эффективны среди пациентов с систолической дисфункцией (что было продемонстрировано в ряде круп-

ных исследований среди пациентов с СНснФВ), несмотря на то, что ФВ ЛЖ у этих пациентов была более 50 %. В связи с этим, а также тем фактом, что правильная оценка ФВ ЛЖ бывает затруднена, возникают сомнения в том, что ФВ ЛЖ может быть достаточно чувствительным и надежным критерием систолической дисфункции ЛЖ. Таким образом, очевидна необходимость внедрения в клиническую практику использования дополнительных маркеров для оценки систолической функции ЛЖ.

Дополнительные методы оценки систолической функции левого желудочка с помощью эхокардиографии

В качестве альтернативного метода оценки систолической функции ЛЖ возможно определение ударного объема и сердечного выброса с помощью доплеровского режима. Полученные с помощью таких методов данные имеют статистически значимую связь с гемодинамическими показателями пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, однако обоснованность их использования не изучена при ХСН. Имеются данные о том, что показатель скорости систолической экскурсии кольца митрального клапана (s') может считаться независимым прогностическим фактором при ХСН. К другим, хотя и менее изученным показателям систолической функции относят Tei-индекс и показатель Dp/dT при наличии митральной регургитации [26].

В настоящее время для оценки систолической функции все чаще используют определение деформации миокарда с помощью спекл-трекинг-эхокардиографии (Speckle-tracking Echocardiography), которая позволяет количественно оценить изменение длины / толщины сегментов миокарда в продольном, радиальном и циркулярном направлениях [27]. Оценка параметров деформации является перспективным направлением, имеющим ряд важных преимуществ по

сравнению с ФВ ЛЖ. К примеру, снижение укорочения продольных мышечных волокон (расположенных в субэндокардиальных слоях ЛЖ, наиболее чувствительных к ишемии) может служить более чувствительным маркером нарушения систолической функции при сохранной ФВ ЛЖ. Снижение скорости деформации также является чувствительным маркером систолической дисфункции, не учитываемым при оценке ФВ ЛЖ, но учитываемым при спекл-трекинге. Кроме того, изменение геометрии ЛЖ, в частности увеличение толщины стенок или уменьшение диаметра ЛЖ, способствует сохранению ФВ на фоне снижения как продольной, так и циркулярной деформации [17].

Глобальная продольная деформация миокарда – более чувствительный параметр, свидетельствующий о систолической дисфункции ЛЖ.

Наибольшая доказательная база получена для показателя глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (Global Longitudinal Strain – GLS), которая отражает среднюю степень систолического укорочения ЛЖ. Установлено, что GLS имеет большую чувствительность и воспроизводимость при оценке систолической функции ЛЖ по сравнению с оценкой ФВ ЛЖ с помощью эхокардиографии [28].

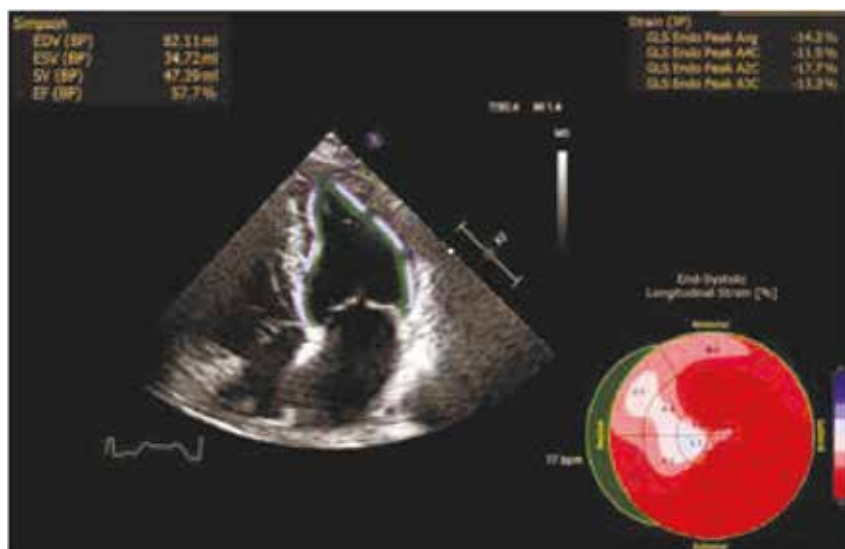
При СН нарушение GLS представляет дополнительную прогностическую информацию независимо от ФВ ЛЖ как при СНсохрФВ, так и СНснФВ [29, 30]. Результаты метаанализа, включавшего 5 721 участника из 16 клинических исследований, у которых были различные сердечно-сосудистые заболевания, позволяют предположить, что показатель GLS может быть более сильным прогностическим фактором по сравнению с ФВ ЛЖ. Можно предположить, что наибольшая прогностическая ценность GLS будет у пациентов с относительно сохраненной ФВ ЛЖ [31]. Оценка GLS играет важную роль для выявления субклиниче-

ской дисфункции ЛЖ, т.е. в отсутствие клинических проявлений СН и при нормальной ФВ ЛЖ. Были получены данные о том, что у пациентов с дисфункцией ЛЖ, об условленной противоопухолевой терапией, нарушение GLS предшествует снижению ФВ ЛЖ [32, 33]. Оценка GLS внесена в клинические рекомендации по наблюдению за развитием кардиотоксичных эффектов противоопухолевых препаратов. В таких случаях снижение GLS более чем на 15 % считается критерием развития дисфункции ЛЖ [34]. Однако до сих пор неясно, имеет ли преимущество раннее назначение терапии, направленной на профилактику развития дисфункции ЛЖ, на основании данных об изолированном снижении GLS по сравнению с тактикой, основанной на результатах стандартной оценки ФВ ЛЖ по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов. Например, в исследовании SUCCOUR с участием пациентов, получавших потенциально кардиотоксичную химиотерапию антрациклинами, оценивалась эффективность применения профилактической терапии на основании данных о снижении GLS или ФВ ЛЖ по сравнению со стандартной практикой. Результаты этого исследования свидетельствовали об отсутствии различий между группами по динамике ФВ ЛЖ [35].

Имеются также данные о том, что снижение GLS отмечалось у лиц с повышенным риском развития СН и могло рассматриваться как признак субклинической систолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, были получены данные о том, что у пациентов с АГ снижение GLS может выявляться независимо от выраженности гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ [36]. Нарушение GLS наблюдалось более чем у половины бессимптомных пациентов с сахарным диабетом и было независимо связано с неблагоприятными исходами [37]. У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и сохраненной ФВ ЛЖ снижение GLS имело статистически значимую связь с

выраженностью фиброза миокарда по данным МРТ с контрастированием [38].

В ходе выполнения нескольких исследований была установлена прогностическая значимость показателя GLS при ГКМП [39], а также амилоидозе сердца, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ [40]. По данным вторичного анализа данных об участниках исследования PARAMOUNT, у пациентов с СНсохрФВ по сравнению с пациентами, не имеющими СН, отмечалось значимое снижение продольной, а также циркулярной деформации ЛЖ [41]. Результаты анализа данных об участниках исследования RELAX свидетельствуют о том, что нарушение GLS выявляется у 65 % пациентов с СНсохрФВ [42]. По данным ретроспективного исследования, выполненного А. Brann, в которое было включено 311 пациентов с СНсохрФВ, у 59 % пациентов регистрировалось нарушение GLS. В подгруппе пациентов с нарушенным GLS отмечена более высокая частота развития таких исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, как частота госпитализации по поводу утяжеления СН и снижение ФВ ЛЖ до уровня менее 40 % [43]. По данным метаанализа исследований, в который в целом было включено 2 284 пациента с СНсохрФВ, нарушение GLS выявляли в среднем у 65,4 % пациентов, в то время как с бессимптомными пациентами такая частота составляла в среднем только 13 %. Более того, результаты двух наиболее крупных многоцентровых исследований, включенных в метаанализ, свидетельствовали о прогностической значимости сниженной GLS (отношение риска смерти от осложнений ССЗ достигало 2,14 (при 95 %-ном ДИ от 1,26 до 3,66) [44]. На рисунке представлен пример из реальной клинической практики авторов несоответствия значения ФВ ЛЖ при снижении GLS по данным спекл-трекинг-эхокардиографии. Такие результаты позволяют говорить



EDV – конечно-диастолический объем ЛЖ, BP – биплановый метод дисков Симпсона, ESV – конечно-диастолический объем ЛЖ, SV – ударный объем ЛЖ, EF – фракция выброса ЛЖ, GLSAvg – средняя глобальная продольная деформация ЛЖ. Диаграмма внизу справа отражает значения пиковой продольной систолической деформации 17 сегментов ЛЖ

Рисунок. Значения ФВ ЛЖ (слева) и глобальной продольной деформации ЛЖ (справа) у пациента с гипертрофической кардиомиопатией (из архива Гвоздевой А.Д.)

о самостоятельной прогностической значимости показателя GLS, а также подчеркивают необходимость проведения исследований для оценки эффективности применения терапии для лечения СН у пациентов с СНсохрФВ и нарушенной GLS.

Таким образом, накоплена информация о том, что у многих пациентов с нормальной или близкой к нормальной ФВ ЛЖ, включая пациентов с СНсохрФВ, на самом деле имеются признаки систолической дисфункции ЛЖ, что влияет на клиническое течение заболевания и эффективность терапии. Тем не менее следует признать, что спекл-трекинг-эхокардиография имеет свои ограничения. Несмотря на высокую воспроизводимость, точность оценки GLS по-прежнему зависит от хорошего качества ви-

зуализации, а также может снижаться при вариабельности ритма сердца [18]. Кроме того, необходима правильная идентификация фаз сердечного цикла, включая момент окончания систолы. Хотя различия между производителями аппаратов в измерениях деформации заметно уменьшились после опубликования согласительного документа Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации и Американского общества эхокардиографии, сравнение между группами пациентов и наблюдение за динамикой GLS рекомендовано выполнять с помощью одного и того же оборудования [18, 45].

Заключение

До настоящего времени ФВ ЛЖ используется в качестве основного показателя систолической функ-

ции ЛЖ и, по-видимому, будет продолжать играть важную роль в будущем, по крайней мере до тех пор, пока критерии включения пациентов в исследования терапии для лечения СН будут основываться на определенной ФВ ЛЖ. Соответственно, уровень доказательности определенных подходов терапии в клинических рекомендациях будет определяться тем, у пациентов с какой ФВ ЛЖ были получены соответствующие доказательства. Тем не менее ограничения ФВ ЛЖ как маркера систолической дисфункции становятся основанием для поиска более надежных методов ее оценки.

Таким образом, использование более чувствительных методов оценки систолической дисфункции ЛЖ, в первую очередь оценка деформации миокарда, может быть полезно, особенно при пограничных значениях ФВ ЛЖ. Вместе с тем для изменения критериев оценки систолической функции ЛЖ для определения тактики лекарственной терапии необходимо проведение соответствующих рандомизированных клинических исследований с использованием GLS, а не ФВ ЛЖ в качестве основного критерия включения. Однако такие исследования для уже применяющейся терапии вряд ли когда-нибудь будут выполнены. Приведенный пример демонстрирует различия в оценке систолической функции ЛЖ разными методами: несмотря на сохранную ФВ ЛЖ, ударный объем ЛЖ у пациента снижен. С помощью методики спекл-трекинга выявлено нарушение продольной систолической деформации гипертрофированного миокарда ЛЖ.

Список литературы:

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
3. Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграббекова ЮЛ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Васюк А и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk YuA et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.)

- <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
- Dimond MG, Ibrahim NE, Fiuzat M, McMurray JJV, Lindenfeld J, Ahmad T et al. Left Ventricular Ejection Fraction and the Future of Heart Failure Phenotyping. JACC Heart Fail. 2024;12(3):451–460. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.11.005>.
 - Galderisi M, Cosyns B, Edvardse T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(12):1301–1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>.
 - Poppe KK, Doughty RN, Gardin JM, Hobbs FDR, McMurray JJV, Nagueh SF et al. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(6):656–665. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.014>.
 - Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
 - Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2018;72(19):2360–2379. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2162>.
 - A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation. 1994;90(4):1765–1773. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1765>.
 - The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353(9146):9–13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023943>.
 - Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353(9169):2001–2007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376614>.
 - Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G et al. Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. J Card Fail. 1999;5(3):276–282. [https://doi.org/10.1016/s1071-9164\(99\)90013-1](https://doi.org/10.1016/s1071-9164(99)90013-1).
 - Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. Eur Heart J. 1997;18(3):507–513. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015273>.
 - Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. Echocardiography. 2014;31(1):87–100. <https://doi.org/10.1111/echo.12331>.
 - Lenell J, Lindahl B, Karlsson P, Batra G, Erlinge D, Jernberg T et al. Reliability of estimating left ventricular ejection fraction in clinical routine: a validation study of the SWEDEHEART registry. Clin Res Cardiol. 2023;112(1):68–74. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02031-0>.
 - Lyng Lindgren F, Tayal B, Bundgaard Ringgren K, Ascanius Jacobsen P, Hay Kragholm K, Zaremba T et al. The variability of 2D and 3D transthoracic echocardiography applied in a general population: Intermodality, inter- and intraobserver variability. Int J Cardiovasc Imaging. 2022;38(10):2177–2190. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02618-8>.
 - Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. J Am Coll Cardiol. 2017;70(8):942–954. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.046>.
 - Klaeboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. J Echocardiogr. 2019;17(1):10–16. <https://doi.org/10.1007/s12574-018-0405-5>.
 - De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. Circulation. 2011;123(18):1996–2005. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.981431>.
 - Закиев ВД, Воробьева НМ, Малая ИП, Гвоздева АД, Ткачева ОН. Бета - адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка: возможен ли депрескрайбинг? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2023;19(6):607–613. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2987>. Zakiev VD, Vorobyeva NM, Malaya IP, Gvozdeva AD, Tkacheva ON. Beta-blockers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: is deprescribing possible? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(6):607–613. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2987>.

Полный список литературы находится в редакции

Информация об авторах:

Гвоздева Анна Дмитриевна, врач функциональной диагностики, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6; gvozdevaannalech@gmail.com
Закиев Вадим Дмитриевич, младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский меди-

цинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; zakiev739@gmail.com
Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; 21sgilarevsky@rambler.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2024;18(16):108–113

БЕТАСЕРК®

бетагистин

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Бетасерк®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Бетагистин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки 8 мг, 16 мг и 24 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нервная система. Другие препараты для лечения нервной системы. Средства для устранения головокружения. Бетагистин
Код АТХ N07CA01

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- синдром Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов, включая головокружение (сопровождающееся тошнотой и рвотой), шум в ушах, прогрессирующее снижение слуха (тугоухость)
- симптоматическое лечение вестибулярного головокружения

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата
- феохромоцитома

Необходимые меры предосторожности при применении
При наличии состояний, указанных в данном разделе, перед применением препарата следует обратиться к врачу.

Особые группы пациентов

Пациенты с бронхиальной астмой и/или язвенной болезнью желудка в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения препаратом Бетасерк®.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Специальных исследований по изучению взаимодействия не проводилось. На основании данных in vitro, не ожидается взаимодействия с ферментами цитохрома P450 in vivo.

Результаты исследований in vitro показали, что метаболизм бетагистина подавляется препаратами, которые подавляют моноаминоксидазу (MAO), включая подтип В (например, селегилин). Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Бетасерк® и ингибиторов MAO (включая селективные MAO-B).

Так как бетагистин является аналогом гистамина, при совместном назначении препарата Бетасерк® с антигистаминными препаратами возможно снижение эффективности одного из препаратов.

Специальные предупреждения

Беременность и период лактации

Данных по безопасности применения препарата Бетасерк® у беременных женщин недостаточно. Потенциальный риск для плода человека и новорожденных неизвестен. Бетасерк® не следует применять во время беременности, если только предполагаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Не известно, проникает ли бетагистин в грудное молоко. При необходимости назначения препарата Бетасерк® кормящей женщине, следует отменить грудное вскармливание.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Бетагистин применяют для лечения синдрома Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов: головокружением, снижением слуха, шумом в ушах, а также для симптоматического лечения вестибулярного головокружения. Оба состояния могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и работать с другими механизмами.

По данным клинических исследований, изучавших влияние данного препарата на способность водить автомобиль или работать с механизмами, Бетасерк® не влиял или имел незначительное влияние на эту способность.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Взрослые

Таблетки 8 и 16 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 24-48 мг, которую делят на 2-3 приема:

Таблетки 8 мг	Таблетки 16 мг
1-2 таблетки 3 раза в сутки	1/2-1 таблетка 3 раза в сутки

Таблетки 24 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 48 мг, разделенные на 2 приема.

Таблетки 24 мг
1 таблетка 2 раза в сутки

Длительность лечения

На протяжении лечения дозу корректируют в зависимости от терапевтического эффекта. Стабильный терапевтический эффект наступает после двух недель лечения. Наилучшие результаты иногда наблюдаются после нескольких месяцев лечения. Раннее начало лечения предупреждает потерю слуха на более поздних стадиях заболевания.

Дети и подростки: Бетасерк® не рекомендуется назначать лицам младше 18 лет, так как данных о безопасности и эффективности не достаточно.

Особые группы пациентов: не требуется особого подбора дозы препарата Бетасерк® у пожилых, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

МЕТОД И ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

Таблетки принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: тошнота, сонливость, боль в животе легкой и умеренной выраженности при дозе до 640 мг. Более серьезные осложнения (судороги, симптомы со стороны легких или сердца) наблюдались в случаях намеренной передозировки, особенно в комбинации с другими препаратами.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

При возникновении вопросов по приему препарата рекомендуем обращаться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, КОТОРЫЕ ПРОЯВЛЯЮТСЯ ПРИ СТАНДАРТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И МЕРЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ПРИНЯТЬ В ЭТОМ СЛУЧАЕ

Часто (по данным клинических исследований):

- тошнота, диспепсия.
- головная боль (частота сравнима с группой, принимавшей плацебо).

Частота неизвестна (по данным постмаркетингового опыта применения):

- реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), в том числе со стороны кожных покровов (отек Квинке, сыпь, зуд, крапивница).
- рвота, боль в животе, метеоризм (можно облегчить развитие этих симптомов, если принимать препарат во время еды или уменьшить дозу).

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК.
<http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит активное вещество – бетагистина дигидрохлорид 8 мг, или 16 мг, или 24 мг,

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «03» мая 2022г.
№N051664, N051662, N051657

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, с надписью «256» на одной стороне (для дозировки 8 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «267» с обеих сторон от риски (для дозировки 16 мг).

Таблетка делится на две равные половины.

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «289» с обеих сторон от риски (для дозировки 24 мг).

Разделительная риска предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения глотания, но не для деления на две равные дозы.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки 8 мг: По 30 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 16 мг: По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 24 мг: По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °C, в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Майлан Лабораториз САС, Франция,
Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль,
Майар 01400

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.,
С.Н. van Houtenlaan 36 Weesp 1381CP, Нидерланды.
тел.: +31(0)294-477000, факс: +31(0)294-480253,
электронный адрес: pv.aprv@abbott.com
Уполномоченный представитель производителя на территории Республики Казахстан:
ТОО «Абботт Казахстан», Казахстан, г. Алматы,
ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90
(тел. +7 727 244 75 44, факс +7 727 244 76 44,
электронный адрес pv.kazakhstan@abbott.com).

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
ТОО «Абботт Казахстан», Казахстан, г. Алматы,
ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90
(тел. +7 727 244 75 44, факс +7 727 244 76 44,
электронный адрес pv.kazakhstan@abbott.com).

Торговое наименование

Ксифиа

Международное непатентованное название

Цефиксим

Лекарственная форма, дозировка

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл (60 мл, 100 мл суспензии)

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты для системного применения. Бета-лактамы антибактериальные препараты другие. Цефалоспорины третьего поколения. Цефиксим
Код АТХ: J01DD08

Показания к применению

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к цефиксиму микроорганизмами:

- острые инфекции верхних дыхательных путей (фаринго-тонзиллит, синусит);
- острое воспаление среднего уха;
- инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, трахеобронхит);
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей (включая и острый пиелонефрит);
- неосложненная гонорея (шейки матки/уретры)

Перечень сведений, необходимых до начала применения**Противопоказания**

— гиперчувствительность к цефиксиму, к любым цефалоспорином или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Необходимые меры предосторожности при применении

Поговорите с лечащим врачом или фармацевтом, прежде чем принимать препарат Ксифиа, если у Вас или Вашего ребенка:

- другое заболевание, например, астма;
- аллергия на некоторые препараты, в том числе на пенициллин;
- нарушение функции почек;
- заболевание, вызывающее тошноту и рвоту;
- шелушение кожи или высыпания в виде пузырьков;
- есть результаты анализа крови, которые показывают наличие анемии или Вы подозреваете, что у Вас желтуха;
- резко уменьшилось количество мочеиспусканий;
- эпилептический припадок.

Предупреждение:

Если во время применения препарата возникает повторяющаяся или продолжительная обильная диарея или реакция гиперчувствительности (аллергия), немедленно обратитесь к лечащему врачу. К ним относятся кожные высыпания, крапивница, отек конечностей, губ или век, нехватка воздуха и потеря сознания. Не принимайте препараты, уменьшающие перистальтику (движение кишечника), если у Вас диарея! Обратитесь к врачу, как только заметите кожные высыпания! Это может быть признаком тяжелой кожной реакции.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами**Кумариновые антикоагулянты**

Цефиксим следует назначать с осторожностью пациентам, которые получают антикоагулянты, такие как варфарин. Цефиксим снижает протромбиновый индекс, усиливает действие непрямых антикоагулянтов, например, таких как варфарин калия.

Специальные предупреждения**Применение в педиатрии**

Препарат предназначен для применения у детей старше 6 месяцев. Безопасность и эффективность цефиксима у детей младше 6 месяцев не установлены.

Беременность

Исследования у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных не указывают прямые или косвенные вредные воздействия в отношении беременности, эмбрионального/внутриутробного развития, роды или послеродовое развитие. Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли цефиксим с грудным молоком. Применение препарата Ксифиа у кормящих

матерей возможно только в том случае, если врач считает, что его применение необходимо. Во время лечения препаратом Ксифиа следует прекратить грудное вскармливание!

Фертильность

Данные, подтверждающие влияние цефиксима на фертильность отсутствуют.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или**Рекомендации по применению**

Препарат Ксифиа гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, следует принимать каждый день в одно и то же время однократно или разделить на два приема (утром и вечером).

Важно! После того, как Ваши симптомы или симптомы Вашего ребенка уменьшатся или исчезнут, не прекращайте прием препарата, продолжайте прием препарата столько, сколько предписано Вашим лечащим врачом.

Режим дозирования

Информация о дозировке суспензии представлена в таблице ниже:

Масса тела	Суточная доза
До 6 кг	2,5 мл один раз/сут.
6-12,5 кг	5 мл один раз или 2,5 мл два раза/сут.
12,5-25 кг	10 мл один раз или 5 мл два раза/сут.
25-37,5 кг	15 мл один раз или 7,5 мл два раза/сут.
Более 37,5 кг или старше 12 лет	20 мл один раз или 10 мл два раза/сут.

5 мл суспензии содержат 100 мг действующего вещества.

Применение у взрослых, детей и подростков старше 12 лет.

Рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки в виде разовой дозы или разделена на две равные дозы по 200 мг (каждые 12 ч). Для этой возрастной группы можно принимать Ксифиа таблетки, покрытые пленочной оболочкой, которые представляют собой другую фармацевтическую форму цефиксима.

Метод и путь введения

Суспензия для приема внутрь.

Суспензию дозируют мерной ложкой. Для точного дозирования суспензии к флакону прилагается мерная ложка (5 мл). Одна мерная ложка (5 мл) содержит цефиксима 100 мг. Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи. Прием пищи существенно не влияет на всасывание цефиксима.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: усиление побочных эффектов. Существует риск развития энцефалопатии при применении бета-лактамы антибиотиков, включая цефиксим, особенно при передозировке или почечной недостаточности.

Лечение: промывание желудка; при необходимости симптоматическая терапия. Специфического антидота нет. Цефиксим удаляется из кровотока в незначительном количестве с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

При возникновении дополнительных вопросов по применению данного лекарственного препарата следует обратиться за консультацией к врачу или фармацевту

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто

- диарея, водянистый стул.
- Нечасто
- головная боль;
- боли в животе, тошнота, рвота;
- эритема, сыпь;
- обратимое повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы).

Редко

- головокружение;
- потеря аппетита, метеоризм;
- эозинофилия;
- зуд, воспаление слизистых;
- реакции гиперчувствительности различной степени тяжести, анафилактический шок;
- повышение уровня азота мочевины.

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 12.06.2020 г.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения**Состав лекарственного препарата**

5 мл (1 мерная ложка) приготовленной суспензии содержит

активное вещество – цефиксима тригидрат 111,9 мг (эквивалентно цефиксиму 100,0 мг),
вспомогательные вещества – сахара, ксантановая камедь, натрия бензат, апельсиновый ароматизатор (ароматические ингредиенты, мальтодекстрин кукурузный, сахар, соевый лецитин E 322, кремния диоксид E 551)

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Гранулы от почти белого до бледно-желтого цвета. Приготовленная суспензия – вязкая жидкость от почти белого до бледно-желтого цвета

Форма выпуска и упаковка

Для 60 мл суспензии первичная: по 32 г гранулята во флакон из темного стекла с навинчивающейся алюминиевой крышкой с прокладкой из полиэтилена и контролем первого вскрытия.

Вторичная: по 1 флакону в комплекте с пластмассовой мерной ложкой и инструкцией по применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

Для 100 мл суспензии первичная: по 53 г гранулята во флакон из темного стекла с навинчивающейся алюминиевой крышкой с прокладкой из полиэтилена и контролем первого вскрытия.

Вторичная: по 1 флакону в комплекте с пластмассовой мерной ложкой и инструкцией по применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку

Срок хранения

3 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Готовую суспензию можно использовать в течение 14 дней при комнатной температуре (ниже 25°C) или в холодильнике. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Алкалоид АД Скопье,
бул. Александар Македонски 12
1000 Скопье, Республика Северная Македония
тел.: +389 2 31 04 000, факс: +389 2 31 04 021
e-mail: www.alkaloid.com.mk

Держатель регистрационного удостоверения

Алкалоид АД Скопье
бул. Александар Македонски 12
1000 Скопье, Республика Северная Македония
тел.: +389 2 31 04 000, факс: +389 2 31 04 021
e-mail: www.alkaloid.com.mk

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронный почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева 42, пав. 23, оф. 202
тел.: +7 (727) 269-54-59
моб. телефон: +7 701 217 2457
e-mail: pv@adalan.kz

НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

PK-ЛС-5N*021397 от 12.06.2020 Бессрочно



ALKALOID