

Международный научно-практический журнал для семейных врачей и врачей общей практики

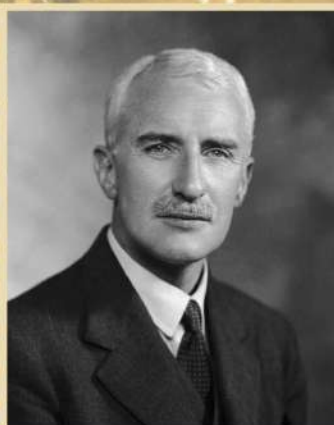
РЕЦЕПТ

2024, том 27, № 3

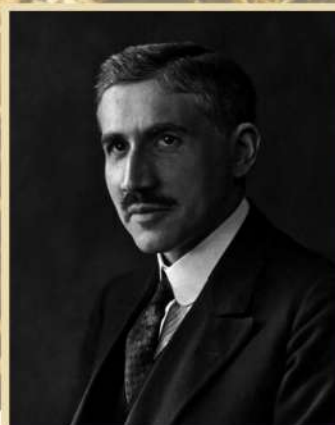
International Scientific–Practical Journal for Family Doctors and General Practitioners

Prescription

2024 Volume 27 Number 3



Арчибалд Хилл
(1886—1977)



Отто Мейергоф
(1884—1951)



Работы английского физиолога и немецкого биохимика, касающиеся термодинамики мышечной деятельности — успешный пример междисциплинарного подхода, который стал фундаментом для открытия аэробного и анаэробного обмена в мышце.
Нобелевская премия 1922 года.

ISSN 1993-4882 (Print)
ISSN 2414-2263 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ



ВРЕМЯ ВЫБИРАТЬ НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ИПП*



Самый назначаемый ИПП
среди терапевтов
и гастроэнтерологов¹



88% пациентов были удовлетворены результатом
терапии Nexium после перевода с других ИПП²



Nexium превосходит другие ИПП по степени заживления слизистой
пищевода у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом³



Nexium обеспечивает наиболее длительный контроль кислотности^{4,5}



Вне зависимости от приема пищи
Таблетку можно растворять в воде

Краткая инструкция по применению препарата Nexium, 20 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой. Номер регистрационного удостоверения 10994/21/22 от 04.08.2021. Каждый таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит эзомепразола магния тригидрата 20,0 мг (в виде эзомепразола магния тригидрата 22,3 мг). Показания к применению. Лекарственный препарат Nexium показан взрослым при: Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита, долгосрочное ведение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива, симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В сочетании с соответствующими схемами антибактериальной терапии для эрадикации Helicobacter pylori и заживления язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией Helicobacter pylori, и профилактики рецидивов у пациентов с язвенными заболеваниями, ассоциированными с инфекцией Helicobacter pylori. Пациенты, нуждающиеся в продолжительной терапии НПВП заживление язвы желудка, связанных с терапией НПВП, профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с терапией НПВП, у пациентов группы риска. Лечение синдрома Золлингера-Эллисона. Лекарственный препарат Nexium показан подросткам в возрасте старше 12 лет при: Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита, долгосрочное ведение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива, симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В сочетании с антибиотиками при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной Helicobacter pylori. Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, замещенным бензимидазолам или любому из изомогенных веществ. Эзомепразол не следует применять одновременно с нефлутиридом. Режим дозирования и способ применения 20-40 мг в день внутрь в зависимости от показаний для назначения препарата Nexium (см. полную инструкцию по применению). Фертильность, беременность и лактация Беременность Клинических данных о случаях воздействия лекарственного препарата Nexium при беременности недостаточно. Кормление грудью. Неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком человека. Недостаточно информации о влиянии эзомепразола на новорожденных/младенцев. Эзомепразол не следует применять во время кормления грудью. Нежелательные реакции Головная боль, боль в животе, диарея и тошнота относятся к числу нежелательных реакций, о которых чаще всего сообщалось в рамках клинических исследований (а также в постмаркетинговом периоде). Особые указания и меры предосторожности при применении При наличии любого тревожного симптома (например, значительная непреднамеренная потеря веса, периодическая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), при подозрении на язву желудка или при язве желудка необходимо исключить значительное носовослизистое, поскольку лечение лекарственным препаратом Nexium может облегчить симптомы и отсрочить постановку диагноза. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия (см. полную инструкцию по применению препарата Nexium).

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата от 28.09.2022. Кормящим женщинам лекарственный препарат может быть назначен, если ожидаемая польза для матери превышает риск для ребенка.

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте frontiers-ru@astrazeneca.com или заполнить веб-форму <https://contactastrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ru/amp-form.html>

* ИПП — ингибиторы протонной помпы Martine J., Lukáš M. Esomeprazole – the first proton-pump inhibitors of the „second“ generation. Gastroenterol 2012; 66(2): 149.

1. ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Неопубликованные данные. Отчет Prindex Ipsos по назначениям врачей с января 2022 года по май 2022 года в 16 городах: Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Новосибирск, Нижний Новгород, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь, Челябинск, Волгоград, Ярославль, Краснодар. Данные могут быть предоставлены по запросу в течение 2 рабочих дней с момента получения запроса

2. Hoogendoorn RJ, Groeneweld L, Kwee JA. Patient satisfaction with switching to esomeprazole from existing proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease: an observational, multicentre study. Clin Drug Investig. 2009;29(12):803-810. 3. Li MJ, U Q, Sun M, Liu LQ. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: A PRISMA-compliant network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Sep;96(39):e8120. 4. Miner P, et al. Am J Gastroenterol 2003; 98:2616-20. 5. Miner P, et al. Am J Gastroenterol 2006; 101:404-405. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Nexium, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг, 40 мг. РУ ЛП №013775/01 от 31.05.2017 (непереформирована 17.06.2022).

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 123112, город Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, башня «ЮКО», этаж 30, Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru.

Номер одобрения ВУ-0060. Дата одобрения 18.04.2024. Дата истечения 17.04.2026



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Кормящим женщинам лекарственный препарат может быть назначен, если ожидаемая польза для матери превышает риск для ребенка

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Нексе+ин

Дулоксетин 20 • 40 мг

28 капсул

Не уппусти момент,
живи сейчас!

Показания:

Лечение стрессового недержания мочи у женщин

Начальное лечение:

- 20 мг 2 раза в день 2 недели

Рекомендуемая доза:

- 40 мг 2 раза в день до 3 месяцев



- Дулоксетин также применяется для лечения хронического болевого синдрома и депрессии

Снижение частоты эпизодов мочеиспускания через 4 недели при приеме дулоксетина - 54%, плацебо - 22% (инструкция по мед. применению)

Нексе+ин

Дулоксетин 20 • 40 мг

28 капсул



Не уппусти момент,
живи сейчас!

ДУКСЕТ

Дулоксетин 30,60 мг • 28 капсул

- + Центральный механизм подавления болевого синдрома
- + Наибольшая эффективность при лечении хронической нейропатической боли
- + Самый быстрый по скорости наступления эффекта (к концу первой недели)
- + Противоболевой эффект не зависит от антидепрессивного и наступает достоверно раньше



ОТПУСТИ
СВОЮ БОЛЬ!

ДУКСЕТ

Дулоксетин 30,60 мг • 28 капсул



ОТПУСТИ
СВОЮ БОЛЬ!

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Приём препаратов противопоказан в период беременности.

За дополнительной информацией обращайтесь в
АО «NOBEL ILAC SANAYI MU TICARET ANONIM SIRKETI»

по адресу: ул.Немига, 5, этаж 4, пом. 71, 220030, Минск
Республика Беларусь, e-mail: nobel@nobel.by

www.nobel.by



2024

01 январь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

02 февраль

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29			

03 март

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

04 апрель

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

05 май

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

06 июнь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

07 июль

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

08 август

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

09 сентябрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

10 октябрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

11 ноябрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

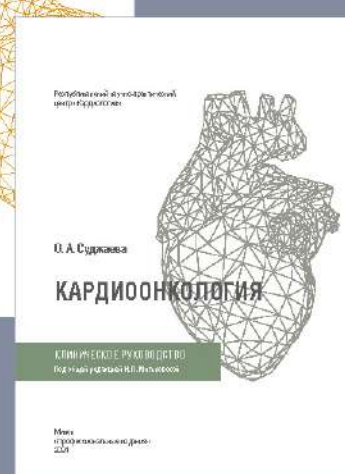
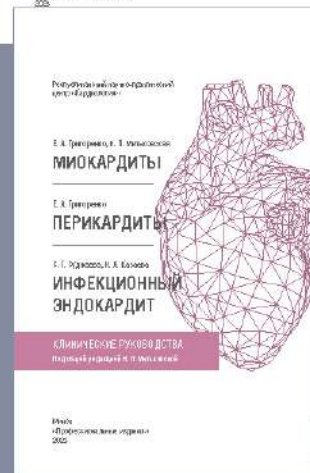
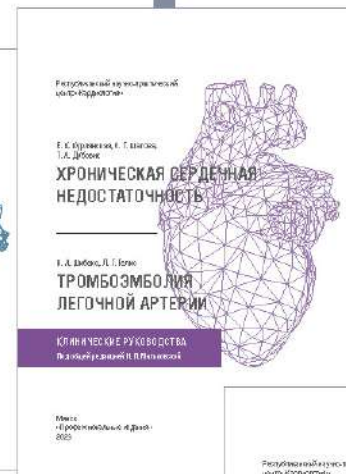
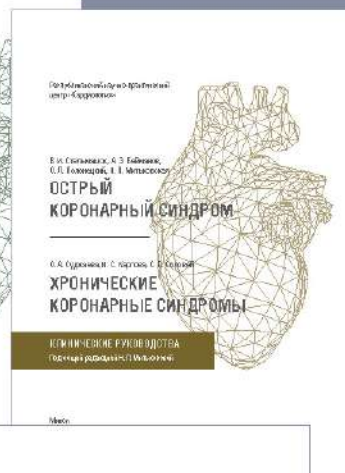
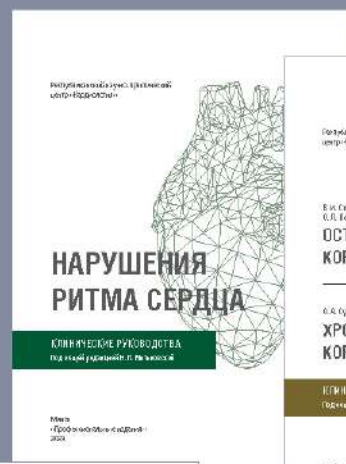
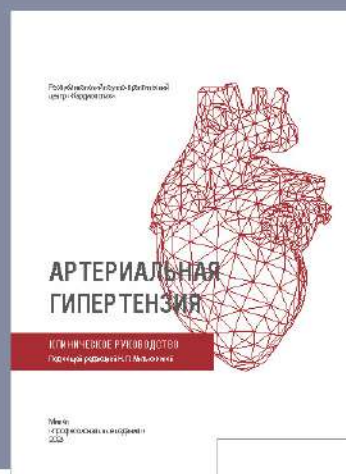
12 декабрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78

WWW.RECIPE.BY

П
И
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ



Международный научно-практический журнал для семейных врачей и врачей общей практики

РЕЦЕПТ

recipe.recipe.by
recipe-russia.ru

2024, том 27, № 3

Основан в 1998 г.

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Глушук В.А.
Руководитель службы рекламы
и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор) 19 октября 2023 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-86186

Учредитель и издатель
ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции:
214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катинское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
E-mail: recipe@recipe.by

Директор
Н.А. Рабкова

Подписка
в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 74929,
ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ»,
ООО «Кризитив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайтах
recipe.recipe.by, recipe-russia.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной
системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала
обращайтесь в редакцию

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать: 24.06.2024
Тираж (Беларусь) 1 500 экз.
Тираж (Россия) 5 000 экз.
Заказ №
Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2024

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2024

© ООО «Вилин – Профессиональные издания». 2024

Главный редактор

Гавриленко Лариса Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Редакционная коллегия

Давидовская Е. И., кандидат медицинских наук, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Захаренко А. Г., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Карпов И. А., доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Кожанова И. Н., доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Конорев М. Р., доктор медицинских наук, профессор, Витебский медицинский университет (Витебск)

Мартусевич Н. А., доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Михайлова Е. И., доктор медицинских наук, профессор, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель)

Мохорт Т. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Патеюк И. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Почкайло А. С., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Романова О. Н., доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Сачек М. М., доктор медицинских наук, профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Сушинский В. Э., кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Тябук Т. Д., доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и ревматологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Щавелева М. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Шепелькевич А. П., доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Якубова Л. В., доктор медицинских наук, профессор, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно)

Редакционный совет

Барановская Т. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Василевский И. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Воронов Г. Г., доцент кафедры организации фармации, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Гурина Н. С., доктор биологических наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Жилевич Л. А., кандидат медицинских наук, Республиканский геронтологический центр (Минск)

Кевра М. К., доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Лихачев С. А., доктор медицинских наук, профессор, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск)

Лукьянов А. М., доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Мараховский Ю. Х., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Международной Академии Наук Евразии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Митьковская Н. П., доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Мрочек А. Г., доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси (Минск)

Пристром А. М., доктор медицинских наук, профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Романова И. С., кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет, эксперт Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск)

Руммо О. О., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии Беларуси, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Сосонкина В. Ф., председатель совета Республиканского общественного объединения фармацевтических работников «ФАРМАБЕЛ» (Минск)

Штонда М. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

International Scientific-Practical Journal for Family Doctors and General Practitioners

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by
recipe-russia.ru

2024 Volume 27 Number 3

Founded in 1998

The journal is registered

in the Ministry of information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founder:

UE "Professional Editions",
LLC "Iskamed", JSC "Unipharm"

Address of the editorial office:

220049, Minsk, Knorin str., 17.
Phone: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology,
and Mass Media (Roskomnadzor)
on October 19, 2023.
Certificate ПИ No. ФС77-86186

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Address of the editorial office:

214522, Smolensk region, Smolensk district,
rural settlement Katynskoye,
Avtoremzavod village, 1A,
office 413
E-mail: recipe@recipe.by

Director N. Rabkova

The electronic version of the journal
is available on recipe.recipe.by, recipe-russia.ru
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office

The frequency of journal is 1 time in 2 months.
The price is not fixed

Sent for the press 24.06.2024
Circulation (Belarus) is 1 500 copies
Circulation (Russia) is 5 000 copies
Order №

Format 70x100 ¹/₁₆ Litho

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2024

Editor-in-chief

Larysa N. Gavrilenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial Board

Elena I. Davidovskaya, Candidate of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology; Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Igor A. Karpov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina N. Kozhanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Marat R. Konorev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vitebsk Medical University (Vitebsk)

Natalia A. Martusevich, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Elena I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Gomel State Medical University (Gomel)

Tatyana V. Mokhort, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina V. Pateyuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander S. Pochkaylo, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Oksana, N. Romanova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Marina M. Sachek, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Marina V. Shchavaleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Alla P. Shepelkevich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Vadim E. Sushinsky, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Tamara D. Tyabut, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Rheumatology, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Liudmila Yakubova V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University (Grodno)

Alexander G. Zakharenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial Council

Tatyana V. Baranovskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Natalia S. Gurina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Mikhail K. Kevra, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Sergey A. Likhachev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk)

Alexander M. Lukyanov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Belarusian State Medical University (Minsk)

Yuri Kh. Marakhovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the International Academy of Sciences of Eurasia, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Natalia P. Mitkovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander G. Mrochek, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk)

Andrey M. Pristrom, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina S. Romanova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Oleg O. Rummo, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of sciences of Belarus, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Valentina F. Sasonkina, Chairperson of the Council of the Republican Public Association of Pharmaceutical Specialists «FARMABEL» (Minsk)

Marina V. Shtonda, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Igor V. Vasilevsky, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Gennady G. Voronov, Associate Professor of the Department of Pharmacy Organization, Belarusian State Medical University (Minsk)

Lyudmila A. Zhilevich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Republican Gerontological Center (Active Longevity) (Minsk)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг

Триметазидин
Капсулы с пролонгированным
высвобождением



**УНИВЕРСАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
НА ЛЮБОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ
СТЕНОКАРДИИ⁴**

**РАБОТАЕТ
НАПРЯМУЮ
В КАРДИО-
МИОЦИТЕ¹⁻³**

**ПРЕДУКТАЛ
БЫСТРО УМЕНЬШАЕТ
СИМПТОМЫ
СТЕНОКАРДИИ⁴**



ОДНОКРАТНО



УТРОМ



**ВО ВРЕМЯ
ЕДЫ**

1. Fillmore N et al. Br J Pharmacol. 2014;171(18):2090-2090.
2. Kantor PF et al. Circ Res. 2000;84(5):580-588.
3. Fragaño G et al. Eur Heart J. 2006;27(8):942-948.
4. Glezer M, CHQICE-2 study investigators. Adv Ther. 2018;35(7):1103-1113

СОСТАВ: Предуктал® ОД, капсулы с пролонгированным высвобождением, содержащие 80 мг триметазидина; **ПОКАЗАНИЯ:** показан взрослым в качестве дополнительной симптоматической терапии при лечении пациентов со стабильной стенокардией, не достигших адекватного контроля при применении антиангинальных препаратов первой линии или с непереносимостью данных препаратов, **ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** Рекомендуемая доза - одна капсула триметазидина 80 мг один раз в сутки во время завтрака. После трех месяцев лечения следует провести оценку пользы терапии, и, если эффекта лечения не наблюдается, следует прекратить прием триметазидина. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина [30-60] мл/мин) дозу препарата снижают вдвое, рекомендуемая доза - одна таблетка 35 мг утром во время еды. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к активной субстанции или любому другому из вспомогательных веществ. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног, и другие двигательные нарушения, имеющие отношение к паркинсонизму, тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** лекарственное средство не предназначено для купирования приступов стенокардии и не показано для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на прегоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии, патология коронарных сосудов должна быть заново оценена, и применяемое лечение скорректировано. Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение мышечного тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с шаткостью походки или гипотонией, особенно у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** **ФЕРТИЛЬНОСТЬ.* БЕРЕМЕННОСТЬ.*** Избегать назначения. **КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ*:** Применение противопоказано. **ВЛИЯНИЕ НА ВОЗМОЖНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТЫ С МАШИНАМИ:** необходимо соблюдать осторожность, сообщалось о случаях головокружения и сонливости. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ*:** Частые: головокружение, головная боль, боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, сыпь, зуд, крапивница, астения. Редкие: учащенное сердцебиение, экстрасистолы, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может быть ассоциирована с недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивное лечение, покраснение. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышенный мышечный тонус), нестабильность походки, синдром беспокойных ног, другие относящиеся к паркинсонизму двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения лечения, расстройства сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, АГЕР (острое генерализованное экзантемное пустулезное высыпание), ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитарная пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА* СВОЙСТВА*** Триметазидин действует как метаболический агент, сохраняя внутриклеточные уровни высокоэнергетических фосфатов миокарда. Противовишечные влияния достигаются без сопутствующих гемодинамических эффектов. **ФОРМА ВЫПУСКА:** 30 капсул с пролонгированным высвобождением. **LES LABORATOIRES SERVIER 50, rue Camot, 92284 Suresnes Cedex - Франция, www.servier.com**

Производитель: ООО "СЕРВЬЕ РУС" 108828 Россия, г. Москва, поселение Краснопахорское, квартал 158, владение 2, стр. 1 или ЗАО "Фармацевтический завод ЭГИС" 1165, г. Будапешт, ул. Бекенфальди, 118-120. * Для получения полной информации см. инструкцию по применению лекарственного средства для вашей страны (согласована МЗ РБ от 16.08.2022). Регистрационное удостоверение ЛП-№000215-ГП-ВУ от 16.08.2022 до 03.06.2026 г.

Рекламный материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Следует избегать приема во время беременности.

Представительство «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в Республике Беларусь.

220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70-303. Тел: (+375 17) 306-54-55, 306-54-56, факс: (+375 17) 306-54-50

SERVIER
moved by you

Оригинальные исследования

*Суркова Л.К., Иванова А.Л.,
Давидовская Е.И., Богуш Л.С.,
Кудлач Н.И., Дюсьмикеева М.И.*
Особенности проявлений саркоидоза
и саркоидоподобных реакций
при сочетании со злокачественными
новообразованиями 311

Лешко Ю.Ю.
Оценка взаимосвязи между
клиническими и лабораторными
данными и ультразвуковыми
изменениями в энтезах
и околоуставных сумках у пациентов
с псориатическим артритом 320

Акулёнок А.В., Лескова Н.Ю.
Многоцентровое ретроспективное
сравнительное нерандомизированное
открытое наблюдательное клиническое
исследование фосфомицина
для внутривенного введения 330

Клиническая фармакология

Попов А.С.
Влияние однократного приема
лекарственного средства модафинил
на психическую работоспособность
после пребывания в условиях
депривации сна 344

Голяк Н.С., Михнюк А.О.
Пропранолол в лечении
детских гемангиом 354

Терапия

Саливончик Е.И.
Нейросенсорная тугоухость
у коморбидного пациента
с сердечно-сосудистой патологией:
на пути к персонификации 365

Матиевская Н.В.
Подострый
склерозирующий панэнцефалит:
современные возможности лечения
и профилактики 380

Аленикова О.А.
Особенности клинических проявлений
диабетических полинейропатий
и их лечение 390

*Мараховский Ю.Х., Жарская О.М.,
Карасева Г.А., Василевская С.А.,
Адаменко Е.И., Панес О.Н.*
Уточнение эффективности и безопасности
итоприда при необследованной диспепсии
на основе самооценки пациентов и с учетом
их метаболического статуса 403

Авдей Г.М.
Болезнь Альцгеймера и сосудистые
когнитивные нарушения 443

Фармакоэкономика

*Романова И.С., Кожанова И.Н., Чак Т.А.,
Семёнов А.В.*
Фармакоэкономическая оценка применения
Гамманорм/Скувига (иммуноглобулина
нормального человеческого
для подкожного введения, раствор 165 мг/мл)
для лечения пациентов детского
возраста с первичным иммунодефицитом
в условиях системы здравоохранения
Республики Беларусь 450

Реабилитация

Сенецкий С.В., Малькевич В.Т.
Реабилитация пациентов, страдающих
раком легкого, в процессе и после
специального лечения 461

Клинический случай

*Каленчиц Т.И., Кабак С.Л.,
Кузьмич М.В., Абражевич Е.К.*
Полисерозит, вызванный
гипопротеинемией:
клинический случай 475

Организация и контроль

Гавриленко Л.Н.
Актуальная проблема в педиатрии:
особенности применения «детских»
и «взрослых» форм лекарственных
препаратов у детей 481

Original researchs

Surkova L., Ivanova A., Davidovskaya E., Bohush L., Kudlach N., Dyusmikeeva M.
Peculiarities of Manifestations of Sarcoidosis and Sarcoid-Like Reactions in Combination with Malignant Neoplasm 312

Liashko Yu.

Evaluation of the Relationship Between Clinical and Laboratory Data and Ultrasound Changes in the Entheses and Around-Articular Basics in Patients with Psoriatic Arthritis 321

Akulenok A., Leskova N.

Multicenter Retrospective Comparative Non-Randomized Open-Label Observational Clinical Study of Intravenous Fosfomycin 332

Clinical pharmacology

Popov A.

Influence of a Single Use of Modafinil on Mental Performance after Staying in Conditions of Sleep Deprivation 345

Golyak N., Mikhniuk A.

Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangioma 355

Therapy

Salivonchik E.

Sensorineural Hearing Loss in a Comorbid Patient with Cardiovascular Pathology: Towards Personification 366

Matsiyenskaya N.

Subacute Sclerosing Panencephalitis: Modern Opportunities for Treatment and Prevention 380

Alenikova O.

Features of Clinical Manifestations of Diabetic Polyneuropathies and their Treatment 390

Marakhovski Yu., Zharskaya O.,

Karaseva G., Vasilevskaya S.,

Adamenko E., Panes V.

Itopride Effectiveness and Safety Clarify in Patients with Unexamined Dyspepsia Based on Self-Assessment and Considering their Metabolic Status 404

Audzei G.

Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment 443

Pharmacoeconomics

Romanova I., Kozhanova I.,

Chak T., Semyonov A.

Pharmacoeconomic Evaluation of the Use of Gammanorm/Scuviga (Normal Human Immunoglobulin for Subcutaneous Administration, Solution 165 mg/ml) for the Treatment of Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency in the Healthcare System of the Republic of Belarus 451

Rehabilitation

Senetskiy S., Malkevich V.

Rehabilitation of Patients Suffering from Lung Cancer During and After Special Treatment 461

Clinical case

Kalenchik T., Kabak S.,

Kuzmich M., Abrazevich K.

Polyserositis Caused by Hypoproteinemia: a Case Report 476

Organization and control

Gavrilenko L.

Current Problem in Pediatrics: Features of the Use of "Children's" and "Adult" Forms of Preparations in Children 481



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.3.007>
УДК 616-002.182:616-006



Суркова Л.К., Иванова А.Л., Давидовская Е.И., Богуш Л.С.✉, Кудлач Н.И.,
Дюсьмикеева М.И.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Особенности проявлений саркоидоза и саркоидоподобных реакций при сочетании со злокачественными новообразованиями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Суркова Л.К.; сбор и обработка материала – Кудлач Н.И., Иванова А.Л.; написание текста – Суркова Л.К., Иванова А.Л.; редактирование – Давидовская Е.И., Богуш Л.С., Дюсьмикеева М.И.

Подана: 01.04.2024

Принята: 03.06.2024

Контакты: niipulm@tut.by, strinovich96@gmail.com

Резюме

Проведен ретроспективный анализ особенностей проявлений саркоидоза и саркоидоподобной реакции у 409 пациентов за период 2018–2023 гг., из них у 25 (6,11%) пациентов саркоидоз и саркоидоподобная реакция сочетались со злокачественными новообразованиями. У онкологических пациентов саркоидоз и саркоидоподобная реакция развивались синхронно (у 68% пациентов) и в разные сроки после химиотерапии (у 32% пациентов). Морфологические проявления саркоидоза характеризовались гранулематозной стадией с минимальным фиброзом. Риск сосуществования рака и саркоидоза должен учитываться клиницистами, чтобы избежать неправильного прогноза и неадекватного лечения.

Важно систематически обследовать онкологических пациентов как для обнаружения метастатического поражения, так и для выявления саркоидоза и саркоидоподобной реакции, которые могут имитировать прогрессирование опухоли и ее метастазирование.

Видеоассистированная торакоскопия является наиболее эффективным инвазивным диагностическим методом, позволяющим отличить легочный саркоидоз от других злокачественных новообразований.

Ключевые слова: саркоидоз, саркоидоподобная реакция, рак, лимфома, лекарственно-индуцированный саркоидоз

Surkova L., Ivanova A., Davidovskaya E., Bohush L., Kudlach N., Dyusmikeeva M.
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

Peculiarities of Manifestations of Sarcoidosis and Sarcoid-Like Reactions in Combination with Malignant Neoplasm

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study – Surkova L.; collection and processing of material – Kudlach N., Ivanova A.; writing the text – Surkova L., Ivanova A.; editing – Davidovskaya E., Bohush L., Dyusmikeeva M.

Submitted: 01.04.2024

Accepted: 03.06.2024

Contacts: niipulm@tut.by, strinovich96@gmail.com

Abstract

A retrospective analysis of the characteristics of the manifestations of sarcoidosis and sarcoid-like reaction was carried out in 409 patients for the period 2018–2023, of which in 25 (6.11%) patients sarcoidosis and sarcoid-like reaction were combined with malignant neoplasms. In cancer patients, sarcoidosis and a sarcoid-like reaction developed synchronously (in 68% of patients) and at different times after chemotherapy (in 32% of patients). The morphological manifestations of sarcoidosis were characterized by a granulomatous stage with minimal fibrosis. The risk of coexistence of cancer and sarcoidosis must be considered by clinicians to avoid incorrect prognosis and inadequate treatment.

It is important to systematically evaluate patients with cancer both to detect metastatic disease and to identify sarcoidosis and sarcoid-like reactions, which may mimic tumor progression and metastasis.

Videothoracoscopy is the most effective invasive diagnostic method for distinguishing pulmonary sarcoidosis from other malignancies.

Keywords: sarcoidosis, sarcoidosis-like reaction, cancer, lymphoma, drug-induced sarcoidosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – полисистемное заболевание, характеризующееся образованием множественных неказеозных эпителиоидноклеточных гранул в различных органах, главным образом в легких и внутригрудных лимфатических узлах. В последние два десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости и распространенности саркоидоза органов дыхания во многих странах мира с патоморфозом этой патологии [1–5].

В Республике Беларусь, согласно ведомственной отчетности, на конец 2023 года на диспансерном наблюдении находилось 3705 пациентов с саркоидозом, распространенность заболевания составила 40,4 случая на 100 000 населения.

Этиология саркоидоза до сих пор остается неизвестной, а звенья патогенеза постоянно уточняются. На сегодняшний день установлено, что в патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Важную роль в развитии заболевания играют NOD-подобные рецепторы и Toll-подобные рецепторы, дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты Т-хелперы 1-го типа и В-клетки. При саркоидозе наблюдается возникновение иммунологического парадокса: признаки локального воспаления сосуществуют с периферической анергией. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия интерферона-гамма в пораженных органах при участии таких активных цитокинов, как интерлейкины 2, 12, и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [1].

Основным верифицирующим критерием саркоидоза является патоморфологический субстрат в виде эпителиоидноклеточной гранулемы, состоящей почти исключительно из эпителиоидных клеток, единичных гигантских клеток Пирогова – Лангханса и гигантских клеток типа «инородных тел», с узким ободком лимфоцитов вокруг бугорка, без очагов творожистого некроза в центре и перифокального воспаления вокруг [1, 6]. Исключение других гранулематозных заболеваний является обязательным этапом диагностики.

В многочисленных публикациях обсуждается связь между саркоидозом и злокачественными новообразованиями [3, 7, 14–16]. Данные о повышенном риске развития злокачественных новообразований у пациентов с предшествующим саркоидозом крайне противоречивы [17, 18]. В ряде проведенных исследований установлен повышенный риск возникновения саркоидоза и саркоидоподобной реакции у онкологических пациентов [20, 21].

N. Arish et al. [15] показали высокую частоту развития саркоидоза после определенных видов рака, что дало основание авторам предполагать причинную связь между злокачественными новообразованиями и саркоидозом.

В то же время ряд исследователей отмечают отсутствие риска злокачественной опухоли у пациентов с саркоидозом [16, 17, 21, 22]. По мнению P. Ungprasert et al. [23], значительного повышения риска развития злокачественного образования у пациентов с саркоидозом нет, но есть повышенный риск гематологических новообразований у пациентов с внутригрудным поражением.

В недавно опубликованном метаанализе установлен более высокий риск развития злокачественного новообразования у пациентов с саркоидозом [7]. Несмотря на противоречивые публикации, в настоящее время больше данных, свидетельствующих о повышении общего риска развития рака, особенно лимфомы, у пациентов с саркоидозом по сравнению с общей популяцией, но причинно-следственная связь до сих пор остается неясной [7, 14–16].

Ассоциацию саркоидоза и лимфомы впервые описал H. Brincker [24], который определил это сочетание как синдром саркоидоза-лимфомы, редкого заболевания, представляющего сосуществование обеих форм, при котором саркоидоз развивается синхронно или за несколько лет до постановки диагноза лимфомы. Риск развития лимфомы, по данным автора, у пациентов с саркоидозом был в 5,5 раза выше. Публикации о сочетании рака и саркоидоза в отечественной литературе представлены в виде описания клинических наблюдений сочетанного поражения [25–27].

Некоторые методы лечения рака могут вызвать образование гранулематозного процесса. Обнаружена ассоциация между саркоидозом и саркоидоподобной реакцией и используемыми препаратами (ингибиторы ФНО- α , растворимый рецептор ФНО- α , интерферон-альфа). Возможна индукция саркоидоподобной реакции ингибиторами иммунных контрольных точек, нацеленных на рецепторы программируемой клеточной смерти Т-лимфоцитов (PD-1), лиганды, экспрессируемые опухолевыми клетками (PD-L1), или антицитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), а также на ингибиторы протеинкиназ BRAF/MEK [16].

Саркоидоз может имитировать прогрессирование и метастазы опухоли и часто ошибочно принимается за злокачественную опухоль из-за сходства клинических проявлений [28].

Внимание к данной проблеме связано с тем, что сочетание злокачественного новообразования с саркоидозом представляет не только диагностическую, но и терапевтическую проблему.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту и особенности проявлений саркоидоза и саркоидоподобных реакций при сочетании со злокачественными новообразованиями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов верификации саркоидоза и саркоидоподобных реакций у 409 пациентов (мужчины – 188, женщины – 221), проходивших консультацию и дообследование в консультативно-поликлиническом отделении государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» за период 2018–2023 гг. У пациентов диагностики опухоли и предполагаемого саркоидоза были установлены при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании в медицинских учреждениях онкологического профиля.

В исследование включены пациенты с морфологически верифицированным саркоидозом и саркоидоподобными реакциями при гистологическом исследовании биопсийных образцов легких и/или внутригрудных лимфатических узлов, полученных с помощью VATS. Исследовали гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Выборочно дополнительно использовали окраску срезов по методу Ван-Гизона и по Цилю – Нильсену. Для обнаружения в парафиновых блоках биопсийного материала ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) проводили молекулярно-генетические исследования (Xpert MTB/Rif).

Из общей когорты пациентов выделены 2 группы: группа I (основная), которая включала 384 (93,88%) пациента с саркоидозом без онкологических заболеваний, и группа II (сравнения) – включала 25 (6,11%) пациентов с сочетанием саркоидоза или саркоидоподобной реакции со злокачественными новообразованиями. В группе пациентов с сочетанием злокачественных новообразований с саркоидозом (мужчины – 10, женщины – 15) у 18 (72%) установлен саркоидоз и у 7 (28%) – саркоидоподобная реакция.

Эпителиальные опухоли различных локализаций были у 16 (64,0%) пациентов группы сравнения (рак молочной железы – 5, рак щитовидной железы – 6, рак желудочно-кишечного тракта – 2, мочеполовой системы – 3). У одного пациента была диагностирована злокачественная гистиоцитома в сочетании с саркоидозом. У 8 (32,0%)



пациентов была установлена лимфома. Во всех наблюдениях саркоидоз и саркоидо-подобная реакция развились у онкологических пациентов.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 10.0. Использовали 95%-ный ДИ (95% ДИ) и критерий χ^2 Пирсона. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические проявления саркоидоза при сочетании со злокачественными новообразованиями различных локализаций отличались от таковых при классическом саркоидозе.

В основной группе типичные четко очерченные «штампованные» гранулемы, представленные эпителиоидными, лимфоидными клетками с гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса и инородных тел, без выраженного кольцевидного склероза и центрального некроза выявлены у 39,06% пациентов (150/384, 95% ДИ 34,2–43,9) (см. таблицу).

Морфологические особенности саркоидоза и саркоидоподобной реакции без и при ассоциации со злокачественными новообразованиями
Morphological features of sarcoidosis and sarcoid-like reaction without and with association with malignant neoplasms

Группа		Всего пациентов	Саркоидоз, в т. ч.				Саркоидоподобная реакция	Саркоидоз на фоне остаточных посттуберкулезных изменений	Трудность дифф. диагноза с туберкулезом
			Без выраженного кольце-видного склероза	Фиброз вокруг гранулем					
				С минимальным фиброзом	С умеренным фиброзом	С выраженным фиброзом			
I. Саркоидоз	абс.	384	150	22	37	108	7	23	37
	% (95% ДИ)		39,06 (34,2–43,9)	5,72 (3,4–8,0)	9,63 (6,7–12,6)	28,12 (23,6–32,6)	1,82 (0,5–3,2)	5,98 (3,6–8,4)	9,63 (6,7–12,6)
II. Саркоидоз + злокачественные новообразования	абс.	25	9	7	1	1	7	0	0
	% (95% ДИ)		36,0 (17,2–54,8)	28,0 (10,4–45,6)	4,0 (–3,7–11,7)	4,0 (–3,7–11,7)	28,0 (10,4–45,6)	–	–
Всего	абс.	409	159	29	38	109	14	23	37
	% (95% ДИ)		38,87 (34,1–43,6)	7,09 (4,6–9,6)	9,29 (6,5–12,1)	26,65 (22,4–30,9)	3,42 (1,7–5,2)	5,62 (3,4–7,9)	9,04 (6,3–11,8)
P I–II			0,761	<0,001	0,347	0,009	<0,001	0,208	0,104
χ²			0,093	17,672	0,884	6,988	48,653	1,587	2,648

Часто отмечалось формирование гранулем, четко разграниченных между собой грубоволокнистой соединительной тканью или зоной фиброза с гиалинозом, при этом выраженность фиброзно-гиалинозных изменений была различной: от минимальной (у 5,72% пациентов) до выраженного фиброза и гиалиноза с фиброзной и гиалинозной трансформацией части гранулем у 28,12% пациентов (95% ДИ 23,6–32,6). Наличие в центре гранулем фибринозного некроза отмечено в 5,72% наблюдений (22/384, 95% ДИ 3,4–8,0).

В последнее время отмечается патоморфоз саркоидоза с преобладанием в морфологической картине гиалинизирующихся гранулем и фиброзно-гиалинозных очагов, что является морфологическим признаком угнетения иммунного ответа [4, 28].

При саркоидозе с выраженными фиброзными изменениями площадь, занимаемая сохранившейся лимфоидной тканью, не превышала 5–10%, а вся остальная часть была занята фиброзно-склеротическими полями с гиалинозом, с включением как «свежих», так и фиброзирующихся гранулем, гиалиновых рубчиков.

В лимфатических узлах постоянно определялись поля фиброза, содержащие в части случаев дистрофически измененные эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки.

Трудности в дифференциальной диагностике саркоидоза с туберкулезом отмечены на нашем материале в 9,63% случаев. При молекулярно-генетическом исследовании парафиновых блоков биопсийного материала ДНК МБТ не обнаружены. В 5,98% наблюдений саркоидоз сочетался с остаточными посттуберкулезными изменениями в виде инкапсулированных туберкулезных очагов без морфологических признаков эндогенной реактивации туберкулеза.

При сочетании саркоидоза со злокачественными новообразованиями (группа сравнения) строение гранулем соответствовало ранней стадии развития гранулематозного процесса либо саркоидозу с минимальным фиброзом в 28,0% (7/25, 95% ДИ 10,4–45,6) наблюдений ($\chi^2=17,672$; $p<0,001$) (см. таблицу), что, возможно, связано с систематическим наблюдением онкологических пациентов и ранним выявлением саркоидоза. Клеточный состав гранулем был представлен центрально расположенными эпителиоидными клетками с примесью гигантских многоядерных клеток и СД3-Т-лимфоцитами по периферии гранулем. Саркоидоз с выраженным фиброзом выявлен только у 4% (1/25, 95% ДИ –3,7–11,7) пациентов ($\chi^2=6,988$; $p=0,009$). Не наблюдались гранулемы с фиброзированием и гиалинизирующиеся гранулемы. В гранулемах значительно чаще отмечался центральный фибриноидный некроз – в 32,0% (8/25, 95% ДИ 13,7–50,3) случаев ($p<0,001$).

Известно, что при саркоидозе морфологически выделяют стадии развития саркоидной гранулемы (гиперпластическая, гранулематозная и стадия фиброзно-гиалинозных изменений), инволютивная фаза развития характеризуется более выраженным фиброзным компонентом [29].

Тотальное замещение лимфоидной ткани множественными эпителиоидноклеточными гранулемами конгломерирующего характера наблюдалось у 7 (28%) пациентов.

При лимфоме саркоидоз развился в течение 1–3 лет после завершения курса химиотерапии на фоне ремиссии опухолевого процесса. Чаще наблюдалась лимфома Ходжкина (у 6 пациентов), неходжкинская лимфома была диагностирована у 2 пациентов.

Достоверно чаще наблюдалась саркоидоподобная реакция – у 28% (95% ДИ 10,4–45,6) пациентов по сравнению с 1,82% (95% ДИ 0,5–3,2) в группе пациентов без онкологических заболеваний ($\chi^2=48,653$; $p<0,001$).

Саркоидоподобная реакция определялась как локальная гранулематозная реакция, которая не соответствовала диагностическим критериям системного саркоидоза и обнаруживалась в основном в регионарных лимфатических узлах, и только у 2 пациентов наблюдалась другая локализация в отдаленных участках.

Саркоидоподобная реакция отличалась от саркоидоза наличием только локальных изменений при отсутствии поражений других органов и систем. Обнаруживались мелкие, четко контурированные, локализованные эпителиоидноклеточные гранулемы либо группы эпителиоидноклеточных неказеозных гранул, как правило, без фиброзных изменений ткани вокруг гранул. Встречались единичные гигантские многоядерные клетки типа Лангханса.

В одном случае обнаружена саркоидоподобная реакция в предстательной железе после БЦЖ-терапии рака мочевого пузыря, и у одного пациента – перифокально вокруг опухоли при лимфоме легкого. Саркоидоподобная реакция развивалась у 7 пациентов, в том числе у 6 – при раке (рак мочевого пузыря – 1 пациент, рак щитовидной железы – 3, рак желудка – 1, рак молочной железы – 1) и у одного пациента – при лимфоме.

При постановке диагноза саркоидоза у большинства пациентов (92%, 23/25) с ранее установленными злокачественными заболеваниями болезнь протекала бессимптомно, за исключением двух пациентов, которые предъявляли жалобы на общую слабость, редкий кашель. У большинства пациентов (68%, 17/25) диагноз саркоидоза и саркоидоподобной реакции был поставлен одновременно с диагнозом рака или лимфомы, через год после начала рака – у 3 пациентов, в течение 2 лет – у 2, через 3 года – у 1, через 5–6 лет – у 2 пациентов.

Средний возраст на момент начала саркоидоза или саркоидоподобной реакции у онкологических пациентов был больше по сравнению с общей популяцией пациентов с диагнозом «саркоидоз».

Известно, что основная категория пациентов с саркоидозом имеет возраст 20–40 лет, а женщины – старше 50 лет [9]. Средний возраст пациентов, у которых при раке развивался саркоидоз, составлял $60,88 \pm 3,1$ года, а при лимфоме – $46,13 \pm 6,2$ года, в то время как типичная картина саркоидоза возникает обычно в возрасте между 20 и 40 годами.

Пациенты с саркоидозом после постановки диагноза требуют регулярного наблюдения для выявления возможного ухудшения состояния и неэффективности проводимого лечения. Так как саркоидоз проявляется медиастинальной или периферической лимфаденопатией, это может быть ошибочно принято за метастазы у онкологических пациентов и, соответственно, быть связано с проведением неадекватного лечения. Саркоидоз также может рентгенологически проявляться как псевдоопухолевое заболевание в виде микроузлов, а также в виде диссеминированных узелковых и полостных образований в легких [10].

Важно систематическое обследование онкологических пациентов как для обнаружения метастатического поражения, так и для выявления саркоидоза и саркоидоподобных реакций, которые могут имитировать развитие опухоли и метастазов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием фтор-18-альфа-метилтирозина (18F-FMT) в комбинации с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) может помочь в дифференциации опухоли от саркоидоза [30]. Однако метод в настоящее время недоступен в рутинной медицинской практике.

При атипичных проявлениях саркоидоза, появлении новых поражений лимфоузлов, отрицательной динамике рентгенологических и компьютерно-томографических проявлений, выявлении спленомегалии, отсутствии эффективности лечения необходима биопсия подозрительных участков с гистологическим исследованием для дифференциальной диагностики неоплазии и саркоидоза, поскольку ни один рентгенологический или биологический маркер не является достаточно специфичным для саркоидоза [7].

Саркоидоз и саркоидоподобные реакции следует рассматривать в качестве дифференциального диагноза у онкологических пациентов с иммунотерапией ингибиторами контрольных иммунных точек. Подчеркивается важность гистологического исследования новых поражений во время иммунотерапии определенных видов рака и меланомы, чтобы избежать ошибочного диагноза – прогрессирования злокачественной опухоли [31].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гранулематозные процессы и злокачественные новообразования могут сосуществовать в различных клинических ситуациях. Многочисленные публикации последних лет свидетельствуют о том, что при саркоидозе возможно развитие злокачественного новообразования, особенно лимфомы.

У пациента с ранее известным саркоидозом возникновение атипичных локализаций, проявление саркоидоза с асимметричным необъяснимым увеличением лимфатических узлов, отсутствие эффекта от лечения, резистентность к лечению требуют проведения дифференциальной диагностики, поскольку несвоевременная диагностика злокачественного новообразования может повлиять на прогноз. Любой атипичный и необъяснимый симптом, интерпретируемый как рецидив саркоидоза, должен настораживать в отношении опухоли (особенно лимфомы). Для точного диагноза требуется гистологическое исследование с дополнительным иммуногистохимическим фенотипированием лимфоцитов, чтобы исключить лимфому. У онкологического пациента может развиваться саркоидоз и саркоидоподобная реакция синхронно или после химиотерапии, которые могут имитировать метастазирование опухоли. Для дифференциальной диагностики опухолевого и незлокачественного поражения рекомендуется использовать лучевые индикаторы с ПЭТ. Риск сосуществования злокачественного новообразования и саркоидоза должен учитываться клиницистами, чтобы избежать неправильного диагноза и неадекватного лечения.

В настоящее время для дифференциальной диагностики саркоидоза и злокачественной опухоли требуется целевая биопсия подозрительных участков с последующим гистологическим исследованием.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bohush L., Davidovskaya E., Krivosheeva G. Topical aspects of pharmacotherapy of respiratory sarcoidosis. *Recept.* 2022;25(1):712–721. (in Russian)
- Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.* 2017;10(5):66–73. (in Russian)
- Borodina G.L. Some features of the clinical course and detection of sarcoidosis in the Republic of Belarus in modern conditions. *Medicinskaya panorama.* 2007;13:16–19. (in Russian)
- Valeyre D., Bernaudin J.-F., Uzunhan Y. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. *Semin Respir Cri Care Med.* 2014;35(3):336–51. doi: 10.1055/s-0034-1381229
- Palchikova I.A., Chernyavskaya G.M., Kalacheva T.P. Clinical and morphological parallels in the course of respiratory sarcoidosis. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2017;95(3):48–54. (in Russian)
- Humbert M., Kovacs G., Hoepfer M.M. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022
- El Jammal T., Pavic M., Gerfaud-Valentin M. Sarcoidosis and cancer: a complex relationship. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:594118. doi: 10.3389/fmed.2020.594118
- Bode S.F.N., Rohr J., Müller Quernheim J. Pulmonary granulomatosis of genetic origin. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160):200152. doi: 10.1183/16000617.0152-2020
- Yablonsky P.K., Drobintseva A.O., Zubareva T.S. Sarcoidosis: molecular markers and targets for targeted diagnosis and therapy. *Molekulyarnaya medicina.* 2022;20(3):3–10. (in Russian)
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pul'monologiya.* 2022;32(6):806–833. (in Russian)
- Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. summary of federal conciliative clinical recommendations. part i. classification, etiopathogenesis, clinic. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.* 2014;7(4):62–70. (in Russian)
- Tana C., Donatiello I., Caputo A. Clinical features, histopathology and differential diagnosis of sarcoidosis. *Cells.* 2021;11(1):59. doi: 10.3390/cells11010059
- Brincker H. Coexistence of sarcoidosis and malignant disease: causality or coincidence? *Sarcoidosis.* 1989;6(1):31–43.
- Arish N., Kuint R., Sapir E. Characteristics of sarcoidosis in patients with previous malignancy: causality or coincidence? *Respiration.* 2017;93(4):247–252. doi: 10.1159/000455877
- Kobak S., Yildiz F., Semiz H. Malignancy in patients with sarcoidosis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2021;17(1):49–51. doi: 10.1016/j.reuma.2019.04.003
- Hachisu Y., Koga Y., Kasama S. The relationship between tumor development and sarcoidosis in aspects of carcinogenesis before and after the onset of sarcoidosis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):768. doi: 10.3390/medicina58060768
- Blank N., Lorenz H.M., Ho A.D. Sarcoidosis and the occurrence of malignant diseases. *Rheumatol. Int.* 2014;34(10):1433–9. doi: 10.1007/s00296-014-2983-5
- Askling J., Grunewald J., Eklund A. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1668–72. doi: 10.1164/ajrccm.160.5.9904045
- Kristinsson S.Y., Landgren O., Sjöberg J. Autoimmunity and risk for Hodgkin's lymphoma by subtype. *Haematologica.* 2009;94(10):1468–9. doi: 10.3324/haematol.2009.010512
- Boffetta P., Rabkin C.S., Gridley G. A cohort study of cancer among sarcoidosis patients. *Int J Cancer.* 2009;124(11):2697–700. doi: 10.1002/ijc.24261
- Hemminki K., Liu X., Ji J. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in female cancers. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):180–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.100
- Smedby K.E., Hjalgrim H., Askling J. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(1):51–60. doi: 10.1093/jnci/djj004
- Ungprasert P., Srivali N., Wijarnpreecha K. Is the incidence of malignancy increased in patients with sarcoidosis? A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2014;19(7):993–8. doi: 10.1111/resp.12369
- Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer.* 1986;54(3):467–473. doi: 10.1038/bjc.1986.199
- Moroz E.A., Rotin D.L., Pavlovskaya A.I. Generalized sarcoidosis with respiratory involvement in combination with papillary thyroid cancer (case report). *Vestnik RNC im. N.N. Blohina RAMN.* 2006;17(1):48–50. (in Russian)
- Korotkih I.Yu., Churakov D.V., Komarov I.G. Beck's sarcoidosis in oncology hospital practice. *Sovremennaya onkologiya.* 2009;11(3):77–78. (in Russian)
- Dmitrieva N.V., Mavlyavieva E.R., Chernikova Yu.V. Combination of sarcoidosis and sigmoid colon cancer: clinical observation. *Farmaceutika.* 2023;30(6/7):121–124. (in Russian)
- Li Z., Li X., Song Z. Sarcoidosis misdiagnosed as malignant tumors: a case report. *World J Surg Oncol.* 2015;13:333. doi: 10.1186/s12957-015-0748-6
- Homenko A.G., Shvajger O. (eds.) *Sarcoidosis.* SSSR – VNR. M.: Medicina, 1982; 296 p. (in Russian)
- Kaira K., Oriuchi N., Otani Y. Diagnostic usefulness of fluorine-18-alpha-methyltyrosine positron emission tomography in combination with 18F-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest.* 2007;131(4):1019–27. doi: 10.1378/chest.06-2160
- Reyn B., Smets K., Boeckstaens V. Scar sarcoidosis as presenting finding in pembrolizumab induced systemic sarcoidosis in stage iii melanoma: a case report. *J Clin Dermatol Ther.* 2021;7:085. doi: 10.24966/CDT-8771/100085



Лешко Ю.Ю.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Оценка взаимосвязи между клиническими и лабораторными данными и ультразвуковыми изменениями в энтезах и околосуставных сумках у пациентов с псориатическим артритом

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 31.03.2024

Принята: 03.05.2024

Контакты: leskoulia75@gmail.com

Резюме

Цель. Установить наличие или отсутствие взаимосвязи между клиническими и лабораторными данными и ультразвуковыми изменениями в энтезах и околосуставных сумках у пациентов с псориатическим артритом.

Материалы и методы. У каждого пациента проводились УЗИ 12 сухожилий в области энтезов на предмет нарушения фибриллярного рисунка, наличия энтезофита, наличия эрозии места прикрепления, активности энергетического доплера при энтезе в месте прикрепления и в 2 мм от него, измерения толщины энтезов в продольном срезе на расстоянии 5 мм от места прикрепления. Исследовались четыре околосуставные сумки с обеих сторон на предмет наличия бурсита.

Результаты. Обследованы 52 пациента (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 55 лет с достоверным диагнозом «псориатический артрит». Всего было проведено УЗИ 624 энтезов и 416 околосуставных сумок. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между ультразвуковыми признаками энтезита, такими как суммарные частоты ультразвуковых признаков энтезита в 12 сухожилиях и бурситов в 8 околосуставных сумках, а также утолщение энтезов, выраженное через среднее арифметическое значение толщины 12 энтезов, и следующими клиническими и лабораторными данными: индексами активности DAS28-CRP, ASDAS-CRP, BASDAI, индексом функциональной активности BASFI, числом болезненных и припухших суставов из 28.

Заключение. Установленная прямая корреляционная взаимосвязь между суммарной частотой ультразвуковых признаков энтезита в 12 сухожилиях, суммарной частотой бурсита в 8 околосуставных сумках, утолщением энтезов, выраженным через среднее арифметическое значение толщины 12 энтезов, и индексами активности DAS28-CRP, ASDAS-CRP, BASDAI, индексом функциональной активности BASFI, числом болезненных и припухших суставов из 28 позволяет использовать предложенные ультразвуковые изменения в энтезах и околосуставных сумках для оценки активности воспалительного процесса у пациентов с псориатическим артритом.

Ключевые слова: псориатический артрит, ультразвуковая диагностика, энтез, энтезит, околосуставная сумка, бурсит

Liashko Yu.

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Evaluation of the Relationship Between Clinical and Laboratory Data and Ultrasound Changes in the Entheses and Around-Articular Basics in Patients with Psoriatic Arthritis

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 31.03.2024

Accepted: 03.05.2024

Contacts: leskoulia75@gmail.com

Abstract

Purpose. To establish the presence or absence of a relationship between clinical and laboratory data and ultrasound changes in entheses and periarticular bursae in patients with psoriatic arthritis.

Materials and methods. In each patient, ultrasound examinations of 12 tendons in the area of the entheses were performed to check for a violation of the fibrillar pattern, the presence of an enthesophyte, the presence of erosion of the insertion site, power Doppler activity during the enthesitis at the insertion site and 2 mm from it, measurements of the thickness of the entheses in a longitudinal section at a distance of 5 mm from attachment sites. Four periarticular bursae on both sides were examined for the presence of bursitis.

Results. 52 men and women aged 18 to 55 years with a definite diagnosis of psoriatic arthritis were examined. In total, 624 entheses and 416 periarticular bursae were examined by ultrasound. A direct correlation has been established between ultrasound signs of enthesitis, such as the total frequencies of ultrasound signs of enthesitis in 12 tendons and bursitis in 8 periarticular bursae, as well as thickening of the entheses, expressed through the arithmetic mean value of the thickness of 12 entheses, and the following clinical and laboratory data: indices activity DAS28-CRP, ASDAS-CRP, BASDAI, functional activity index BASFI, number of painful and swollen joints out of 28.

Conclusion. An established direct correlation between the total frequency of ultrasound signs of enthesitis in 12 tendons, the total frequency of bursitis in 8 periarticular bursae, thickening of the entheses, expressed through the arithmetic mean value of the thickness of 12 entheses, and the activity indices DAS28-CRP, ASDAS-CRP, BASDAI, functional activity index BASFI, the number of painful and swollen joints out of 28, allows the use of the proposed ultrasound changes in entheses and periarticular bursae to assess the activity of the inflammatory process in patients with psoriatic arthritis.

Keywords: psoriatic arthritis, ultrasonic diagnostics, tendon, enthesitis, periarticular bursa, bursitis

■ ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое прогрессирующее деструктивное воспалительное поражение суставов, сопровождающееся костной резорбцией, поражением осевого скелета и энтезопатиями, ассоциированное с псориазом. Заболевание характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом и системным характером воспаления, которое приводит к развитию энтезитов, деструктивного артрита, спондилита [1]. У 40–60% пациентов с ПсА уже в первые годы от начала болезни отмечаются быстрое распространение артрита, снижение качества жизни и появление деструкции суставов. ПсА длительностью до двух лет при отсутствии предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами считается ранним – именно выявление ПсА на ранней стадии заболевания в сочетании с рациональной терапией является главной мерой профилактики прогрессирующей деструкции суставных поверхностей. Ранняя диагностика ПсА в период от момента появления кожных проявлений псориаза до дебюта суставного синдрома создает уникальную возможность для предотвращения развития ПсА у пациентов с псориазом. Действительно, «поздняя» диагностика ПсА (в течение 6 месяцев от дебюта артрита) ассоциируется с низкой эффективностью терапии [2], что согласуется с общепринятой в ревматологии концепцией «окно возможности» (window of opportunity) [3, 4]. По современным представлениям, эволюция псориаза до ПсА проходит несколько фаз: преклиническую, субклиническую и продромальную [5]. На протяжении преклинической фазы под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды происходит аберрантная активация иммунного ответа, в которой ключевую роль играет ось интерлейкин-23/интерлейкин-17. Субклиническая фаза, или фаза субклинического воспаления, характеризуется появлением воспалительных изменений костно-мышечных структур, выявляемых только с помощью лучевых методов диагностики – магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвуковых исследований (УЗИ). Продромальная фаза проявляется артралгиями, общей слабостью, быстрой утомляемостью. Вслед за этим манифестирует ПсА. Выявление пациентов на ранних стадиях и очень раннее начало терапии фактически можно рассматривать как «вторичную профилактику» ПсА [6].

В последние годы произошло существенное расширение вариантов лечения и терапевтических подходов к ПсА. Первые рекомендации группы по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) по лечению ПсА были опубликованы в 2009 г., второй пересмотр – в 2015 г., и очередной пересмотр опубликован в 2021 г. [7]. В этих рекомендациях по лечению, как и в предыдущих версиях, используется доменный подход, охватывающий шесть областей ПсА: периферический артрит, аксиальный спондилит, энтезит, дактилит, псориаз кожи и псориаз ногтей. Помимо более глубокого понимания иммунопатофизиологии и уточнения результатов и оценок, были внедрены новые лекарственные препараты и разработаны новые подходы к лечению.

Широкое внедрение таких методов визуализации, как МРТ и УЗИ, позволило выявить бессимптомные признаки синовиально-энтезиального воспаления у пациентов с псориазом [8] и, соответственно, определить наличие у пациента субклинической фазы ПсА. При этом ультрасонография является чувствительным, быстрым, относительно недорогим методом диагностики энтезопатий, а также внутрисуставных и периартикулярных процессов [9]. УЗИ позволяет определить активность энтезита,

детально изучить окружающие мягкие ткани, исследовать кровообращение энтеза без использования контраста.

Воспаление энтезов в настоящее время рассматривается как первичное повреждение при ПсА [10]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что у трети пациентов с псориазом, имеющих субклинический энтезит, наблюдается развитие ПсА. Назначение активной терапии на этих стадиях заболевания создает благоприятные предпосылки для достижения ремиссии или низкой активности болезни, останавливает клиническое и рентгенологическое прогрессирование.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить наличие или отсутствие взаимосвязи между клиническими и лабораторными данными и ультразвуковыми изменениями в энтезах и околоуставных сумках у пациентов с ПсА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Установление взаимосвязи проводилось в рамках исследования прогнозирования развития ПсА у пациентов с псориазом на основании выявленных воспалительных изменений в синовиально-энтезиальных структурах, в которое всего было включено 139 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 55 лет, разделенных на три группы:

- 1) пациенты с достоверным диагнозом ПсА, установленным согласно классификационным критериям CASPAR 2006 г. (n=52);
- 2) пациенты с достоверным диагнозом «кожный псориаз», установленным дерматологом, и с отсутствием признаков ПсА согласно критериям валидизированного опросника (PEST) для обследования взрослых пациентов на наличие ПсА (n=56);
- 3) контрольная группа относительно здоровых добровольцев (n=30).

Непосредственно в исследовании по выявлению взаимосвязи между клиническими и лабораторными данными и ультразвуковыми изменениями в энтезах и околоуставных сумках принимали участие пациенты первой группы с ПсА (n=52).

Критериями включения для пациентов с ПсА являлись: наличие подписанного информированного согласия; достоверный диагноз ПсА, установленный согласно критериям CASPAR классификации 2006 г. [11]; дебют ПсА в возрасте старше 18 лет; мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет и моложе 55 лет.

Критериями невключения являлись: наличие у пациентов любых других системных аутоиммунных заболеваний, кроме ПсА; наличие онкологических заболеваний на момент осмотра и в анамнезе; инфекционные заболевания: гепатиты В и С, инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), сифилис, установленный диагноз туберкулеза, установленный диагноз другой острой или обострения хронической инфекции (сепсис, абсцессы, инвазивные формы микозов, гистоплазмоз) на момент скрининга; наркомания; алкоголизм; отказ пациента от участия в исследовании, не требующий обоснования.

Пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия на сбор и обработку персональной клинической информации.

Проводилось комплексное медицинское обследование пациентов, которое включало анализ жалоб, анамнеза настоящего заболевания, анамнеза жизни, объективного статуса.

Для уточнения псориатического поражения кожи и ногтевых пластин с помощью стандартных клинических методов оценивалась псориатическая ониходистрофия (при наличии) с расчетом индекса тяжести псориаза ногтей NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index).

Для оценки площади и характера поражения кожи рассчитывались индексы: индекс площади поражения кожи BSA (Body Surface Area) и индекс площади и тяжести кожного псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Для получения сопоставимых данных оценивались число болезненных суставов из 68 и число припухших суставов из 66 при ПсА.

Для объективной оценки общего состояния пациентом и врачом, а также выраженности боли и скованности движений в суставах пациентом использовалась нумерологическая оценочная шкала (НОШ).

Для определения активности заболевания рассчитывались следующие индексы:

- индексы активности:
 - 1) индекс оценки активности заболевания из 28 суставов DAS28-CRP (Disease Activity Scores That Include Twenty-Eight-Joint Counts C-reactive protein) [12];
 - 2) индекс DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) [13];
- индексы активности заболевания:
 - 1) индекс оценки активности анкилозирующего спондилита ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reactive protein) [14];
 - 2) Батский индекс оценки активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [15];
- индекс функциональной активности: Батский функциональный индекс для анкилозирующего спондилита BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [16].

При сборе жалоб и анамнеза учитывались возраст пациента, длительность заболевания, наличие системных проявлений и коморбидных заболеваний. Для лабораторной оценки воспалительной активности использовались показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ).

Инструментальные методы: УЗИ – исследования структурных параметров сухожилий и синовиальных сумок проводились на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска методом УЗИ на ультразвуковом сканере экспертного класса производства компании Samsung Medison (Южная Корея) с использованием линейного датчика LA2-9A (2–9 МГц, апертура 44 мм) в В-режиме и энергетического доплера.

Оценивались следующие группы сухожилий с обеих сторон, наиболее часто включающиеся в воспалительный процесс: сухожилие надостной мышцы (дистальный энтезис – вершушка большого бугорка плечевой кости), сухожилие трехглавой мышцы плеча (локтевой отросток), общее сухожилие разгибателей (латеральный надмыщелок плечевой кости), собственная связка надколенника (проксимальный отдел – вершушка надколенника), собственная связка надколенника (дистальный отдел – бугристость большеберцовой кости), ахиллово сухожилие.

При проведении УЗИ сухожилий в области энтезов выявляли следующие изменения в соответствии с ультразвуковым определением энтезита, предложенным OMERACT, с использованием серой шкалы и PD для оценки васкуляризации:

- нарушение фибриллярного рисунка;
- наличие энтезофита;

- наличие эрозии места прикрепления;
- активность энергетического доплера при энтезе в месте прикрепления и в 2 мм от него.

В связи с тем, что оценка утолщения сухожилия на сегодняшний день, по данным современной литературы, не имеет стандартизованных подходов, для унификации дальнейших исследований и расчетов нами было предложено измерение толщины сухожилия в продольном срезе на расстоянии 5 мм от места прикрепления (учитывая анатомические особенности прикрепления сухожилий), мм.

Определялось наличие или отсутствие бурсита, для чего исследовались четыре околосуставные сумки с обеих сторон: субакромиальная/поддельтовидная сумка, сумка локтевого отростка, супрапателлярная сумка, сумка ахиллова сухожилия.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 8. Проверку изучаемых показателей на соответствие нормальному закону распределения производили при помощи критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие приближенно нормальное распределение ($p > 0,05$ для критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро – Уилка), описывали средним значением (M), средним квадратическим отклонением (s) и 95%-ным доверительным интервалом. Наличие корреляции оценивалось при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Количественные показатели, имеющие распределение, отличное от нормального ($p < 0,05$ для критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро – Уилка), описывались медианой (Me) и межквартильным интервалом [25-й и 75-й процентиля]. Достоверность различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Наличие корреляции оценивалось при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Окончательный анализ данных проводился среди 52 пациентов с ПсА. Достоверных различий в возрасте мужчин и женщин выявлено не было ($p > 0,05$), поэтому дальнейшие расчеты проводились без учета пола.

В группе пациентов с ПсА средний возраст составил $41,7 \pm 9,6$ года [95% ДИ: 39,1–44,4]. Исходная характеристика пациентов с ПсА представлена в табл. 1.

Всего при проведении УЗИ было исследовано 624 энтеза и 416 околосуставных сумок.

Клинические и лабораторные данные, выбранные для оценки взаимосвязи, представлены в табл. 2. В качестве ультразвуковых признаков принимаем:

- 1) утолщение энтезов, выраженное через среднее арифметическое значение толщины 12 энтезов (САТС12), как наиболее легко воспроизводимое в рутинной практике;
- 2) суммарную частоту энтезитов в 12 сухожилиях по 4 ультразвуковым признакам (нарушение фибриллярного рисунка, наличие энтезофита, наличие эрозии места прикрепления, активность PD при энтезе в месте прикрепления и в 2 мм от него), выявленных у пациентов с ПсА (ЭНТЕЗИТ48);
- 3) суммарную частоту бурситов в 8 околосуставных сумках, выявленных у пациентов с ПсА (БУРСИТ8).

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов с псориатическим артритом
Table 1
Baseline characteristics of patients with psoriatic arthritis

Показатели	Все пациенты с ПсА, n=52
Средняя длительность кожных проявлений псориаза, месяцы, Ме [25÷75 процентиль]	48,0 [24,0÷78,0]
Средняя длительность проявлений суставного синдрома, месяцы, Ме [25÷75 процентиль]	36,0 [12,0÷60,0]
Средняя длительность установленного диагноза ПсА, месяцы, Ме [25÷75 процентиль]	18,0 [12,0÷48,0]
Артрит дистальных межфаланговых суставов (ДМФС) кистей, n (%)	71 (13,65%)
Артрит ДМФС стоп, n (%)	71 (13,65%)
Дактилит пальцев кистей, n (%)	56 (10,77%)
Дактилит пальцев стоп, n (%)	74 (14,23%)
Энтезопатии, n (%)	130 (41,67%)
Оценка боли пациентом (НОШ), мм, M±s [95% ДИ]	52,1±16,4 [47,6÷56,7]
Оценка активности пациентом (НОШ), мм, M±s [95% ДИ]	54,8±16,8 [50,1÷59,4]
Оценка активности врачом (НОШ), мм, M±s [95% ДИ]	46,1±16,9 [41,4÷50,8]
DAS28-CRP, M±s [95% ДИ]	4,3±1,3 [3,96÷4,68]
DAPSA, Ме [25÷75 процентиль]	29,1 [18,9÷39,1]
ASDAS-CRP, Ме [25÷75 процентиль]	2,5 [0÷4,0]
BASDAI, Ме [25÷75 процентиль]	3,2 [0÷4,5]
BASFI, Ме [25÷75 процентиль]	1,6 [0÷4,2]
BSA, Ме [25÷75 процентиль]	5,0 [2,0÷9,5]
PASI, Ме [25÷75 процентиль]	5,0 [2,2÷9,1]
NAPSI, Ме [25÷75 процентиль]	0 [0÷17,5]

Для выявления корреляционных связей между переменными CATC12, ЭНТЕЗИТ48, БУРСИТ8 и целым рядом клинических и лабораторных данных в группе пациентов с ПсА были выбраны метод корреляционного анализа Пирсона (для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение) и метод ранговой корреляции Спирмена (для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального).

Для принятия решения о конкретном выборе метода статистической обработки была проведена проверка показателей на соответствие нормальному закону распределения при помощи критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро – Уилка. Результаты корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену представлены в табл. 2.

Следовательно, ультразвуковые признаки CATC12, ЭНТЕЗИТ48 и БУРСИТ8 статистически значимо ($p<0,05$ или $<0,01$) коррелируют со следующими клиническими и лабораторными данными:

- число болезненных суставов из 68 (CATC12, ЭНТЕЗИТ48);
- число болезненных суставов из 28 (CATC12, ЭНТЕЗИТ48);
- число припухших суставов из 28 (CATC12);
- дактилит пальцев кистей (CATC12);
- энтезопатии (ЭНТЕЗИТ48, БУРСИТ8);



Таблица 2
Результаты корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену (корреляционная матрица)
Table 2
Results of correlation analysis according to Pearson and Spearman (correlation matrix)

Клинические и лабораторные данные	Результаты корреляционного анализа	Ультразвуковые признаки		
		САТС12	ЭНТЕЗИТ48	БУРСИТ8
Число болезненных суставов из 68	Коэффициент корреляции, r	0,294*	0,298*	0,150
	Значимость (двусторонняя), p	0,034	0,032	0,287
	Количество измерений, n	52	52	52
Число припухших суставов из 66	Коэффициент корреляции, r	0,139	0,136	0,010
	Значимость (двусторонняя), p	0,325	0,336	0,945
	Количество измерений, n	52	52	52
Число болезненных суставов из 28	Коэффициент корреляции, r	0,398**	0,324*	0,173
	Значимость (двусторонняя), p	0,004	0,019	0,221
	Количество измерений, n	52	52	52
Число припухших суставов из 28	Коэффициент корреляции, r	0,323*	0,194	0,059
	Значимость (двусторонняя), p	0,019	0,169	0,678
	Количество измерений, n	52	52	52
Артрит ДМФС кистей	Коэффициент корреляции, r	0,041	0,001	-0,142
	Значимость (двусторонняя), p	0,772	0,997	0,316
	Количество измерений, n	52	52	52
Артрит ДМФС стоп	Коэффициент корреляции, r	0,070	-0,096	-0,067
	Значимость (двусторонняя), p	0,623	0,500	0,636
	Количество измерений, n	52	52	52
Дактилит пальцев кистей	Коэффициент корреляции, r	0,305*	0,096	-0,053
	Значимость (двусторонняя), p	0,028	0,498	0,712
	Количество измерений, n	52	52	52
Дактилит пальцев стоп	Коэффициент корреляции, r	0,287*	0,074	0,159
	Значимость (двусторонняя), p	0,039	0,604	0,260
	Количество измерений, n	52	52	52
Энтезопатии	Коэффициент корреляции, r	0,041	0,400**	0,355**
	Значимость (двусторонняя), p	0,772	0,003	0,010
	Количество измерений, n	52	52	52
Оценка боли пациентом (НОШ)	Коэффициент корреляции, r	0,361**	0,374**	0,267
	Значимость (двусторонняя), p	0,009	0,006	0,055
	Количество измерений, n	52	52	52
Оценка активности пациентом (НОШ)	Коэффициент корреляции, r	0,319*	0,385**	0,262
	Значимость (двусторонняя), p	0,021	0,005	0,061
	Количество измерений, n	52	52	52
Оценка активности врачом (НОШ)	Коэффициент корреляции, r	0,407**	0,433**	0,308*
	Значимость (двусторонняя), p	0,003	0,001	0,026
	Количество измерений, n	52	52	52
СОЭ	Коэффициент корреляции, r	0,313*	0,149	0,033
	Значимость (двусторонняя), p	0,024	0,292	0,818
	Количество измерений, n	52	52	52
СРБ	Коэффициент корреляции, r	0,249	0,284*	0,203
	Значимость (двусторонняя), p	0,075	0,041	0,149
	Количество измерений, n	52	52	52

Окончание таблицы 2

Клинические и лабораторные данные	Результаты корреляционного анализа	Ультразвуковые признаки		
		CATC12	ЭНТЕЗИТ48	БУРСИТ8
DAS28-CRP	Коэффициент корреляции, r	0,395**	0,303*	0,198
	Значимость (двусторонняя), p	0,004	0,029	0,159
	Количество измерений, n	52	52	52
DAPSA	Коэффициент корреляции, r	0,264	0,279*	0,092
	Значимость (двусторонняя), p	0,058	0,045	0,519
	Количество измерений, n	52	52	52
ASDAS-CRP	Коэффициент корреляции, r	0,461**	0,371**	0,357**
	Значимость (двусторонняя), p	0,001	0,007	0,009
	Количество измерений, n	52	52	52
BASDAI	Коэффициент корреляции, r	0,376**	0,421**	0,411**
	Значимость (двусторонняя), p	0,006	0,002	0,002
	Количество измерений, n	52	52	52
BASFI	Коэффициент корреляции, r	0,418**	0,403**	0,364**
	Значимость (двусторонняя), p	0,002	0,003	0,008
	Количество измерений, n	52	52	52
BSA	Коэффициент корреляции, r	0,261	0,302*	0,305*
	Значимость (двусторонняя), p	0,061	0,029	0,028
	Количество измерений, n	52	52	52
PASI	Коэффициент корреляции, r	0,244	0,318*	0,345*
	Значимость (двусторонняя), p	0,082	0,021	0,012
	Количество измерений, n	52	52	52
NAPSI	Коэффициент корреляции, r	0,393**	0,068	0,202
	Значимость (двусторонняя), p	0,004	0,629	0,152
	Количество измерений, n	52	52	52

Примечания: * корреляция значима на уровне значимости 0,05; ** корреляция значима на уровне значимости 0,01.

- оценка боли пациентом (НОШ) (CATC12, ЭНТЕЗИТ48);
 - оценка активности пациентом (НОШ) (CATC12, ЭНТЕЗИТ48);
 - оценка активности врачом (НОШ) (CATC12, ЭНТЕЗИТ48, БУРСИТ8);
 - СОЭ (CATC12);
 - DAS28-CRP (CATC12, ЭНТЕЗИТ48);
 - ASDAS-CRP (CATC12, ЭНТЕЗИТ48, БУРСИТ8);
 - BASDAI (CATC12, ЭНТЕЗИТ48, БУРСИТ8);
 - BASFI (CATC12, ЭНТЕЗИТ48, БУРСИТ8);
 - BSA (ЭНТЕЗИТ48, БУРСИТ8);
 - PASI (ЭНТЕЗИТ48, БУРСИТ8);
 - NAPSI (CATC12).
- При этом значения коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена (r) для всех перечисленных показателей находятся в диапазоне от 0,3 до 0,69, что говорит о наличии умеренной корреляционной связи. С учетом того, что все статистически значимые корреляции получились положительными ($r > 0$), можно утверждать, что с увеличением значений перечисленных клинических и лабораторных данных будут увеличиваться и значения ультразвуковых признаков CATC12, ЭНТЕЗИТ48, БУРСИТ8.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленная прямая корреляционная взаимосвязь между суммарной частотой ультразвуковых признаков энтезита в 12 сухожилиях, суммарной частотой бурсита в 8 околосуставных сумках, утолщением энтезов, выраженным через среднее арифметическое значение толщины 12 энтезов, и индексами активности DAS28-CRP, ASDAS-CRP, BASDAI, индексом функциональной активности BASFI, числом болезненных и припухших суставов из 28 позволяет использовать предложенные ультразвуковые изменения в энтезах и околосуставных сумках для оценки активности воспалительного процесса у пациентов с ПсА.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chamurlieva M.N., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V. The detection of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in dermatological and rheumatological clinics. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016;10(4):47–50. (in Russian)
2. Haroon M., Gallagher P., Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1045–50.
3. Burgers L.E., Raza K., van der Helm-van Mil A.H. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019;5(1):e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870
4. Van Steenberghe H.W., da Silva J.A.P., Huizinga T.W.J., van der Helm-van Mil A.H.M. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(1):32–41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.185
5. Scher J.U., Ogdie A., Merola J.F., Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nature reviews. Rheumatology*. 2019;15:153–166. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
6. Nasonov E.L., Korotaeva T.V., Lila A.M., Kubanov A.A. Is it possible to prevent the development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(3):250–254. doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254
7. Coates L.C., Soriano E.R., Corp N. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:465–479. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00798-0>
8. Gisoni P., Tinazzi I., El-Dalati G. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:26–30. doi: 10.1136/ard.2007.075101
9. Olivieri I. Retrocalcaneal bursitis in spondyloarthropathies: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J. Rheumatology*. 1998;25:1352–1357.
10. McGonagle D. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann. Rheum. Dis*. 2002;61:534–537.
11. Taylor W.J., Gladman D.D., Helliwell P.S. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73. doi: 10.1002/art.21972
12. Prevoo M.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–48.
13. Schoels M.M., Aletaha D., Alasti F. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):811–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507
14. van der Heijde D., Lie E., Kvien T.K. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis*. 2009;68(12):1811–1818.
15. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol*. 1994;21(1):2286–2291.
16. Calin A. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J. Rheumatol*. 1994;21(12):2281–2285.



Акулёнок А.В.¹, Лескова Н.Ю.^{1,2}✉

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Витебская областная клиническая больница, Витебск, Беларусь

Многоцентровое ретроспективное сравнительное нерандомизированное открытое наблюдательное клиническое исследование фосфомицина для внутривенного введения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста, редактирование – Акулёнок А.В.; концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста – Лескова Н.Ю.

Ограничения исследования. Очевидными ограничениями данного исследования являются его ретроспективный характер, небольшой размер выборки пациентов и неоднородность клинических условий, в которых был использован внутривенный фосфомицин.

Подана: 01.03.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: natasha.lesckova@yandex.ru

Резюме

Введение. Фосфомицин для внутривенного (в/в) введения является альтернативным вариантом для включения в комплексное лечение тяжелых инфекций, вызванных резистентными возбудителями, благодаря широкому спектру антибактериального действия и фармакокинетическим характеристикам.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения в/в фосфомицина в комбинации с другими антимикробными препаратами (АМП) для лечения трудноизлечимых инфекционных заболеваний в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Многоцентровое ретроспективное сравнительное нерандомизированное открытое обсервационное клиническое исследование, включающее взрослых пациентов, поступивших в профильные отделения 3 учреждений здравоохранения г. Витебска с марта 2023 г. по февраль 2024 г. по поводу осложненных инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, дыхательной системы, брюшной полости, сепсиса. Были собраны клинические, микробиологические данные для всех госпитализированных пациентов, которые получали антимикробные препараты, включая фосфомицин в/в, в течение ≥ 48 часов.

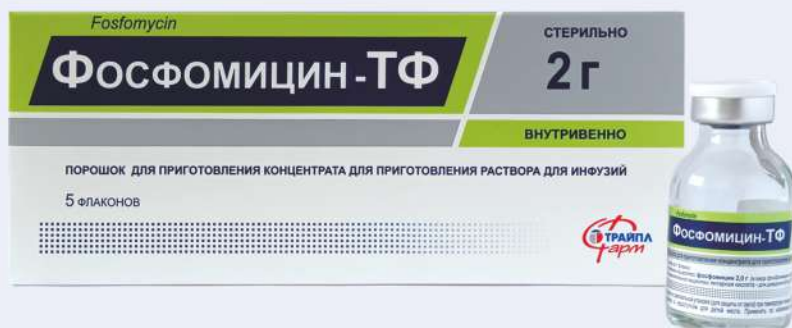
Результаты. Всего было включено 58 пациентов, из которых 70,3% составили мужчины, средний возраст 57 лет (диапазон 48–67). Основными показаниями к лечению были нозокомиальная пневмония и сепсис (46,6% и 20,7% от общего числа случаев соответственно). Наиболее частыми микроорганизмами-мишенями были *Klebsiella pneumoniae* (44,8%) и *Acinetobacter baumannii* (15,5%) с высокими показателями резистентности к карбапенемам (84,6% и 100% соответственно). Средний балл коморбидности Charlson 4 (диапазон 2–7). Продолжительность госпитализации 28 дней (диапазон 17–51), из них в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) – 5 дней (диапазон 0–12). Выделена экспериментальная группа ($n=30$), которая

ФОСФОМИЦИН-ТФ

(Fosfomycin)

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 2,0 г.

НОВАЯ ФОРМУЛА комбинированной терапии полирезистентных инфекций



ЭФФЕКТИВНЫЙ бактерицидный антибиотик для внутривенных инфузий!

Активен в отношении широкого спектра грам (+) и грам (-) микроорганизмов.

Способ применения и дозы:

Взрослым и детям старше 12 лет (≥ 40 кг) 12-24 г. в сутки в 2-3 приема. Разовая доза не должна превышать 8 г. Доза фосфомицина у детей младше 12 лет (< 40 кг) варьирует от 100 до 400 мг/кг и определяется исходя из возраста и массы тела.

Фосфомицин-ТФ следует вводить в виде внутривенной инфузии (продолжительность инфузии для дозы 2 г. не менее 15 минут, для дозы 4 г. не менее 30 минут, для дозы 8 г. не менее 60 минут)!

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Имеются особые условия применения в период беременности. Реклама.

Производитель: ООО "ТрайплФарм", e-mail: triplepharm@gmail.com.



This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

получала в/в фосфомицин в сочетании с другими АМП, и контрольная группа (n=28), которая получала сопоставимый набор АМП без использования фосфомицина. Основания для назначения в/в фосфомицина включали клиническую неэффективность предыдущих схем АМП, наличие антимикробной резистентности к исходно назначенным АМП, развитие нежелательных реакций, вызванных ранее назначенными АМП (53,3%, 13,3%, 33,3% пациентов соответственно). Медиана дозы фосфомицина составила 12 грамм в сутки, кратность назначения – 3 раза (от 2 до 3) в сутки, продолжительность назначения – 11,5 дня (от 5 до 16). Резистентность к фосфомицину выявлена у 31,2% и 25% выделенных изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* соответственно. Наиболее распространенные комбинированные схемы включали применение фосфомицина с карбапенемами и колистином (26,7% и 20% пациентов соответственно). Выявлена тенденция к большей частоте клинического улучшения для пациентов опытной группы (отношение шансов (ОШ) = 1,75; p=0,31). Продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов опытной группы была в среднем на 4 суток меньше (p<0,05). Выявлен лучший профиль безопасности фосфомицин-содержащей терапии в сравнении с контрольной группой в отношении развития нефротоксических реакций (ОШ=0,23; p=0,01).

Заключение. Доминирующее место в структуре инфекционной патологии занимали нозокомиальная пневмония и сепсис, чаще всего вызванные штаммами *Klebsiella pneumoniae* с высоким уровнем резистентности к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам. Включение в/в фосфомицина в схему антимикробной терапии сопровождалось тенденцией к большей частоте клинического улучшения, сокращением продолжительности нахождения в ОРИТ и существенным снижением числа нефротоксических реакций. В/в введение фосфомицина является безопасным и эффективным терапевтическим вариантом при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: внутривенный фосфомицин, нозокомиальная пневмония, сепсис, эффективность, безопасность

Akulenok A.¹, Leskova N.^{1,2}

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

Multicenter Retrospective Comparative Non-Randomized Open-Label Observational Clinical Study of Intravenous Fosfomycin

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Akulenok A. – participated in developing the study concept and design, analyzing data, and writing and editing the article; Leskova N. – participated in developing the study concept and design, analyzing data, and writing the article.

Submitted: 01.03.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: natasha.leskova@yandex.ru

Abstract

Introduction. Fosfomycin for intravenous (IV) administration is an alternative option for inclusion in combination treatment of severe infections caused by resistant pathogens because of its broad spectrum of antibacterial action and pharmacokinetic characteristics.

Purpose. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous fosfomycin in combination with other antimicrobial agents (AMA) for the treatment of difficult-to-treat infectious in real clinical practice.

Methods. A multicenter retrospective comparative non-randomized open observational clinical study, including adult patients admitted to specialized departments of 3 healthcare institutions in Vitebsk from March 2023 to February 2024 for complicated infections of the urinary tract, skin and soft tissues, bones and joints, respiratory system, abdominal cavity, sepsis. Clinical, microbiological data were collected for all hospitalized patients who received AMAs, including IV fosfomycin, for ≥ 48 hours.

Results. A total of 58 patients were included, of which 70.3% were males, and the median age was 57 years (range 48–67). Nosocomial pneumonia and sepsis were the main indications for treatment (46.6% and 20.7% of the total cases, respectively). The most frequent target organisms were *Klebsiella pneumoniae* (44.8%) and *Acinetobacter baumannii* (15.5%), with high rates of carbapenem resistance (84.6% and 100%, respectively). The median Charlson Comorbidity Score was 4 (range 2–7). The duration of hospitalization was 28 days (range 17–51), of which in the intensive care unit (ICU) – 5 days (range 0–12). We identified an experimental group (n=30) that received IV fosfomycin in combination with other AMAs, and a control group (n=28) that received a comparable set of AMAs without the use of fosfomycin. The reasons for prescribing IV fosfomycin included the clinical ineffectiveness of previous AMA regimens, the presence of antimicrobial resistance to the initially prescribed AMAs, and the development of adverse reactions caused by previously prescribed AMAs (53.3%, 13.3%, 33.3% of patients, respectively). The median dose of fosfomycin was 12 grams per day, the frequency of administration was 3 times (from 2 to 3) per day, the duration of administration was 11.5 days (from 5 to 16). Fosfomycin resistance was detected in 31.2% and 25% of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates, respectively. The most common combination regimens included fosfomycin with carbapenems and colistin (26.7% and

20% of patients, respectively). There was a tendency towards a higher frequency of clinical improvement for patients in the experimental group (odds ratio OR=1.75; $p=0.31$). The length of stay in the ICU for patients in the experimental group was on average 4 days less ($p<0.05$). A better safety profile of fosfomycin-containing therapy was revealed in comparison with the control group with regard to the development of nephrotoxic reactions (OR=0.23; $p=0.01$).

Conclusion. The dominant place in the structure of infectious pathology was occupied by nosocomial pneumonia and sepsis, most often caused by *Klebsiella pneumoniae* strains with a high level of resistance to carbapenems, fluoroquinolones, and aminoglycosides. The inclusion of IV fosfomycin in the antimicrobial therapy regimen was accompanied by a trend towards a higher incidence of clinical improvement, a reduction in the length of stay in the ICU and a significant reduction in the number of nephrotoxic reactions. IV fosfomycin is a safe and effective therapeutic option in the treatment of infections caused by multidrug-resistant organisms.

Keywords: intravenous fosfomycin, nosocomial pneumonia, sepsis, efficacy, safety

■ ВВЕДЕНИЕ

Фосфомицин представляет собой бактерицидный антимикробный препарат (АМП) широкого спектра действия, который блокирует синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий через ингибирование УДФ-N-ацетилглюкозамин-энолпирувил-трансферазы [1, 2]. Фосфомицин имеет хорошее распределение в организме, включая труднодоступные отделы, такие как стекловидное тело глаза, полость абсцесса и ликвор [3, 4]. Фосфомицин сохраняет хорошую антибиопленочную активность как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий [5].

Фосфомицин показан для внутривенного применения у пациентов всех возрастных групп в случаях, когда АМП, обычно рекомендуемые для первоначальной терапии перечисленных ниже инфекций, демонстрируют неэффективность или их применение считается нецелесообразным [6]:

- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- инфекционный эндокардит;
- инфекции костей и суставов;
- нозокомиальная пневмония, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- бактериальный менингит;
- осложненные инфекции брюшной полости;
- бактериемия, возможно связанная с любой из вышеперечисленных инфекций.

Определено, что фосфомицин для внутривенного введения является альтернативным вариантом для включения в комбинированное лечение тяжелых инфекций, вызванных резистентными возбудителями, включая карбапенеморезистентные энтеробактерии, поскольку синергетическая активность фосфомицина вместе с меропенемом или колистином задокументирована даже для изолятов, устойчивых к обоим АМП [7–10]. Однако в настоящее время имеется ограниченное число отечественных

публикаций об эффективности и безопасности внутривенного фосфомицина в комбинированной терапии тяжелобольных пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности внутривенного применения фосфомицина в комбинации с другими АМП для лечения трудноизлечимых (difficult-to-treat) инфекционных заболеваний в условиях реальной клинической практики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 07 марта 2023 г. по 16 февраля 2024 г. проведено многоцентровое ретроспективное сравнительное нерандомизированное открытое наблюдательное исследование, основанное на сплошном анализе медицинских карт стационарных больных, находившихся на лечении в профильных отделениях 3 учреждений здравоохранения города Витебска: Витебской областной клинической больницы (отделение гнойной хирургии, ожоговое, сосудистой хирургии, торакальное, хирургическое, нейрохирургическое, неврологическое, пульмонологическое, нефрологическое, ревматологическое отделение); Витебском областном онкологическом диспансере (онкогематологическое отделение); Больнице скорой медицинской помощи (неврологическое, кардиологическое отделение).

Критерии включения в исследование:

- пациенты старше 18 лет;
- соответствие диагностическим критериям осложненных инфекций мочевыводящих путей, сердечно-сосудистой системы, кожи и мягких тканей, костей и суставов, дыхательной системы, брюшной полости, центральной нервной системы, сепсиса;
- применение АМП для лечения вышеуказанных инфекций в течение не менее 24 часов.

Для сбора и классификации информации использовали электронную таблицу Excel, в которую вносили демографические данные пациентов (пол, возраст), диагноз (основное заболевание, осложнения, сопутствующие заболевания), продолжительность лечения, клинико-лабораторные данные в динамике лечения (артериальное давление, частота сердечных сокращений, дыхания, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, микробиологический анализ биологического материала), данные об АМП (доза, кратность, путь введения, продолжительность назначения), клинические исходы, нежелательные реакции.

Из медицинских карт стационарных больных извлечены данные о микробиологическом исследовании биологического материала (кровь, мокрота, моча), включающие сведения о выделенных изолятах и их чувствительности к АМП. Выделенные грамположительные бактерии были протестированы на чувствительность к гликопептидам, цефалоспорином, пенициллинам, даптомицину, линезолиду, аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаметоксазолу-триметоприму, клиндамицину и тетрациклинам; грамотрицательные бактерии – к пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаметоксазолу-триметоприму, тетрациклинам, колистину, фосфомицину.

Критерии эффективности АМП включали оценку клинического исхода: благоприятного в виде клинического улучшения (КУ) в конце стационарного лечения,

определяемого как разрешение исходных признаков и симптомов инфекционного заболевания, или неблагоприятного в виде развития летального исхода (ЛИ).

Критерии безопасности АМП включали наличие или отсутствие следующих нежелательных реакций:

- гиперчувствительность;
- диарея, связанная с *Clostridioides difficile*;
- электролитные нарушения;
- нарушения со стороны крови (включая агранулоцитоз);
- нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (отклонения от нормы функциональных проб печени, гепатит);
- нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (повышение уровня мочевины, креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)).

Среди пациентов выделили опытную группу, получившую фосфомицин в сочетании с другими АМП, и контрольную группу, получившую сопоставимый набор АМП без применения фосфомицина. С учетом распределения, отличающегося от нормального, количественные данные были представлены в виде абсолютных значений, медианы с указанием интерквартильного размаха, для относительных частот указывали 95% доверительный интервал (ДИ). Провели сравнительный анализ эффективности и безопасности в выделенных группах в соответствии с критерием Манна – Уитни (для количественных данных). Достоверность различия качественных признаков оценивали с помощью критерия согласия хи-квадрат (χ^2). Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Дополнительно выявили показатели, ассоциированные с повышением вероятности развития неблагоприятных событий в виде ЛИ. Кривые выживания строили, используя метод Каплана – Мейера. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью электронных таблиц Excel 7 (Microsoft, USA), пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA) и MedCalc 10.2 (MedCalc Software, Belgium).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Провели анализ соответствующих критериям включения 58 пациентов, среди которых преобладали мужчины – 41 (70,7%, 95% ДИ 50,7–95,9), число женщин составило 17 (29,3%, 95% ДИ 17,1–46,9) ($p=0,002$). Медиана возраста – 57 лет (от 48 до 67 лет). 42 пациента (72,4%, 95% ДИ 52,2–97,9) были в возрасте 18–64 года, 16 (27,6%, 95% ДИ 15,8–44,8) – старше 65 лет.

В структуре патологии преобладали инфекции нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную, у 27 (46,6%, 95% ДИ 30,7–67,7) пациентов) и кровотока (сепсис – у 12 (20,7%, 95% ДИ 10,7–36,1) пациентов).

Медиана индекса коморбидности Charlson составила 4 балла (от 2 до 7). Наиболее частые сопутствующие заболевания включали артериальную гипертензию (АГ) – у 33 (56,9%, 95% ДИ 39,2–79,9) пациентов, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) – у 24 (41,4%, 95% ДИ 26,5–61,6) пациентов) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) – у 18 (31%, 95% ДИ 18,4–49) пациентов.

У 44 (75,9%, 95% ДИ 55,1–101,8) пациентов в биологических образцах (кровь, мокрота, моча) идентифицированы возбудители и определена структура их антимикробной резистентности (табл. 1).

Таблица 1
Структура антимикробной резистентности выделенных патогенов
Table 1
Structure of antimicrobial resistance of isolated pathogens

Патоген	АМП	Число и доля резистентных штаммов
Klebsiella pneumoniae	Карбапенемы	22 (84,6%, 95% ДИ 53–128,1)
	Фторхинолоны	24 (92,3%, 95% ДИ 59,1–137,4)
	Аминогликозиды	18 (69,2%, 95% ДИ 69,2–109,4)
	Полимиксины	3 (11,5%, 95% ДИ 2,4–33,7)
	Фосфомицин	11 (42,3%, 95% ДИ 21,1–75,7)
Acinetobacter baumannii	Карбапенемы	9 (100%, 95% ДИ 45,7–189,8)
	Фторхинолоны	9 (100%, 95% ДИ 45,7–189,8)
	Аминогликозиды	8 (88,9%, 95% ДИ 38,4–175,2)
	Полимиксины	0 (0%, 95% ДИ 0–41)
Pseudomonas aeruginosa	Карбапенемы	6 (75%, 95% ДИ 27,5–163,2)
	Фторхинолоны	8 (100%, 95% ДИ 43,2–197)
	Аминогликозиды	4 (50%, 95% ДИ 13,6–128)
	Полимиксины	1 (12,5%, 95% ДИ 0,3–69,6)
	Фосфомицин	4 (50%, 95% ДИ 13,6–128)
Staphylococcus aureus	Оксациллин	6 (60%, 95% ДИ 22–130,6)
	Фторхинолоны	6 (60%, 95% ДИ 22–130,6)
	Клиндамицин	5 (50%, 95% ДИ 16,2–116,7)
	Ванкомицин	0 (0%, 95% ДИ 0–36,9)
	Линезолид	0 (0%, 95% ДИ 0–36,9)
	Тигециклин	0 (0%, 95% ДИ 0–36,9)
	Фосфомицин	0 (0%, 95% ДИ 0–36,9)

Среди выделенных изолятов преобладала *Klebsiella pneumoniae*, причем 2 изолята *Klebsiella pneumoniae* (7,7%, 95% ДИ 0,9–27,8) были резистентны к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, полимиксинам.

Приобретенная резистентность к фосфомицину отмечена в 15 из 40 (37,5%, 95% ДИ 21–61,8) случаев.

Продолжительность госпитализации составила 28 дней (от 17 до 51 дня), из них в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) – 5 дней (от 0 до 12 дней). Пациенты получили в среднем 3 схемы (от 2 до 4) различной антимикробной терапии. Наиболее часто назначались карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины и фосфомицин (рис. 1).

У 37 (63,8% 95% ДИ 44,9–87,9) пациентов применение АМП сопровождалось КУ с последующей выпиской из стационара, в 21 (36,2%, 95% ДИ 22,4–55,3) случае зарегистрирован ЛИ, разница в исходах статистически достоверна ($p=0,032$). Медианное время выживания составило 60 (95% ДИ 50–90) дней (рис. 2).

Выполнен одномерный анализ внутрибольничной смертности и определено отношение шансов (ОШ) развития ЛИ для переменных, отражающих основной диагноз, сопутствующие заболевания и наличие нежелательных реакций при использовании АМП (табл. 2).



Рис. 1. Число пациентов, получивших различные антимикробные препараты
Fig. 1. Number of patients receiving various antimicrobial drugs

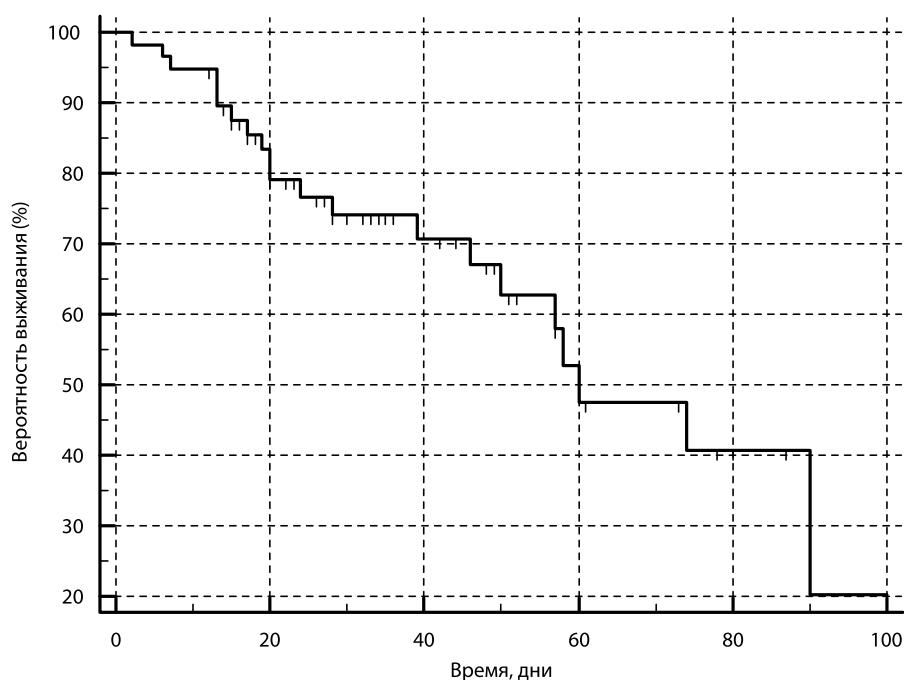


Рис. 2. Кривая выживания пациентов с трудноизлечимой инфекцией
Fig. 2. Survival curve for patients with difficult-to-treat infection

Таблица 2
Одномерный анализ внутрибольничной смертности
Table 2
Univariate analysis of in-hospital mortality

Переменная		Пациент		ОШ	95% ДИ (p<0,05)
		выжил	умер		
Сепсис	наличие	4	8	5,08	1,30–19,81 (p=0,02)
	отсутствие	33	13		
Нозокомиальная пневмония	наличие	12	15	5,21	1,62–16,79 (p=0,006)
	отсутствие	25	6		
ХСН	наличие	11	13	3,84	1,24–11,87 (p=0,019)
	отсутствие	26	8		
ХОБЛ	наличие	5	13	10,40	2,86–37,78 (p=0,0004)
	отсутствие	32	8		
Нефротоксические реакции	наличие	8	15	9,06	2,65–30,96 (p=0,0004)
	отсутствие	29	6		
Гепатотоксические реакции	наличие	4	7	4,12	1,04–16,37 (p=0,044)
	отсутствие	33	14		

Дополнительно с развитием ЛИ статистически значимо (p<0,05) ассоциированы следующие переменные: нестабильность гемодинамики (систолическое артериальное давление менее 115 мм рт. ст., диастолическое – менее 75 мм рт. ст.), изменения общего анализа крови (лейкоцитоз более 12,8×10⁹/л, лимфопения менее 16%, уровень гемоглобина менее 107 г/л), мочи (наличие белка, эритроцитов, лейкоцитов, бактерий), биохимического анализа крови (повышение СРБ более 44,5 мг/л, креатинина более 106 мкмоль/л, снижение уровня общего белка менее 57 г/л).

При оценке безопасности у 39 (67,2%, 95% ДИ 27,7–53,3) пациентов зарегистрировано 66 нежелательных реакций (рис. 3).

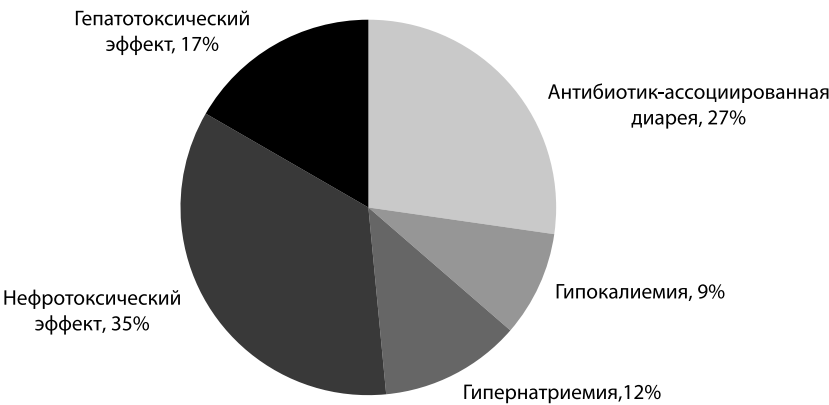


Рис. 3. Нежелательные реакции у пациентов, получивших различные антимикробные препараты
Fig. 3. Adverse reactions in patients receiving various antimicrobial drugs

Среди всех включенных пациентов выделили опытную группу (n=30), получившую фосфомицин в комбинации с другими АМП. Основания для назначения фосфомицина в комбинации с другими АМП включали клиническую неэффективность предыдущих схем АМП (16 (53,3%, 95% ДИ 30,5–86,6) пациентов), наличие антимикробной резистентности к исходно назначенным АМП (4 (13,3%, 95% ДИ 3,6–34,1) пациента), развитие нежелательных реакций, вызванных ранее назначенными АМП (10 (33,3%, 95% ДИ 16–61,3) пациентов).

Доза фосфомицина и продолжительность лечения определялись в зависимости от типа и тяжести инфекции и функции почек, согласно [6]. Медиана дозы фосфомицина составила 12 грамм в сутки, кратность назначения – 3 раза (от 2 до 3) в сутки, продолжительность назначения – 11,5 дня (от 5 до 16).

Тестирование чувствительности к фосфомицину проведено у 24 (80%, 95% ДИ 51,3–119) пациентов. Резистентность к фосфомицину выявлена у 5 (31,2%, 95% ДИ 10,1–72,9) выделенных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, 1 (25%, 95% ДИ 0,6–139) – *Pseudomonas aeruginosa*, 0 (0%, 95% ДИ 0–73,8) – *Staphylococcus aureus*.

Наиболее распространенные комбинированные схемы включали применение фосфомицина с карбапенемами (8 (26,7%, 95% ДИ 11,5–52,5) пациентов) и колилистином (6 (20%, 95% ДИ 7,3–43,5) пациентов).

В сравнении с контрольной группой пациентов, не получивших фосфомицин (n=28), в опытной группе было статистически значимо больше пациентов с инфекцией мочевыводящих путей в качестве основной нозологической формы и наличием злокачественных новообразований (и меньше – с инфекцией костей и суставов) (p<0,05). В опытной группе отмечалась тенденция к большему числу включенных пациентов с инфекцией кровотока (сепсис) и большим индексом коморбидности Charlson, преобладанию среди изолятов *Klebsiella pneumoniae* (табл. 3).

ЛИ зарегистрирован у 9 пациентов опытной группы (приложение), основной диагноз которых включал следующие нозологии:

- пневмония, включая вентилятор-ассоциированную (n=3, в 2 случаях обнаружена устойчивая к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам *Klebsiella pneumoniae*, чувствительность к фосфомицину выявлена в 1 случае);
- сепсис (n=2, выявлены устойчивая к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, фосфомицину *Klebsiella pneumoniae* в сочетании с *Acinetobacter baumannii* и устойчивая к карбапенемам, фторхинолонам *Klebsiella pneumoniae* в сочетании со *Staphylococcus aureus*);
- пневмония в сочетании с сепсисом (n=3, обнаружены устойчивый к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, тигециклину изолят *Acinetobacter baumannii*; устойчивый к карбапенемам, фторхинолонам, тигециклину, фосфомицину изолят *Pseudomonas aeruginosa*; устойчивый к оксациллину, фторхинолонам изолят *Staphylococcus aureus*);
- пиелонефрит в сочетании с сепсисом (n=1, выявлена устойчивая к фторхинолонам *Klebsiella pneumoniae* в сочетании с *Acinetobacter baumannii*).

Статистически значимых отличий в схемах терапии между пациентами с КУ и ЛИ не выявлено. Установлено, что резистентность *Klebsiella pneumoniae* к фосфомицину может быть независимым фактором, ассоциированным с неблагоприятным исходом (ЛИ) (ОШ=10,67; 95% ДИ 1,71–66,72; p=0,021).

Таблица 3
Сравнительная характеристика пациентов опытной и контрольной групп
Table 3
Comparative characteristics of patients in the experimental and control groups

Переменная	Результат	
	Опытная группа (n=30)	Контрольная группа (n=28)
Локализация инфекции:		
Дыхательная система	14 (46,7%, 95% ДИ 25,5–78,3)	13 (46,4%, 95% ДИ 24,7–79,4)
Кровоток	9 (30%, 95% ДИ 13,7–56,9)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Кости и суставы	1 (3,3%, 95% ДИ 0,08–18,6)*	8 (28,6%, 95% ДИ 12,3–56,3)
Кожа и мягкие ткани	3 (10%, 95% ДИ 2,1–29,2)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Брюшная полость	3 (10%, 95% ДИ 2,1–29,2)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Мочевыводящие пути	5 (16,7%, 95% ДИ 5,4–38,9)*	0 (0%, 95% ДИ 0–13,2)
Выделен патоген, всего:	28	27
Klebsiella pneumoniae	16 (57,1%, 95% ДИ 32,7–92,8)	10 (37%, 95% ДИ 17,8–68,1)
Acinetobacter baumannii	4 (14,3%, 95% ДИ 3,9–36,6)	5 (18,5%, 95% ДИ 6–43,2)
Pseudomonas aeruginosa	4 (14,3%, 95% ДИ 3,9–36,6)	4 (14,8%, 95% ДИ 4–37,9)
Staphylococcus aureus	4 (14,3%, 95% ДИ 3,9–36,6)	6 (22,2%, 95% ДИ 8,2–48,4)
Escherichia coli	0 (0%, 95% ДИ 0–13,7)	2 (7,4%, 95% ДИ 0,9–26,7)
Сопутствующие заболевания:		
АГ	17 (56,7%, 95% ДИ 33–90,7)	16 (57,1%, 95% ДИ 32,7–92,8)
ХСН	11 (36,7%, 95% ДИ 18,3–65,6)	13 (46,4%, 95% ДИ 24,7–79,4)
ХОБЛ	9 (30%, 95% ДИ 13,7–56,9)	9 (32,1%, 95% ДИ 14,7–61)
Сахарный диабет 2-го типа	6 (20%, 95% ДИ 7,3–43,5)	10 (35,7%, 95% ДИ 17,1–65,7)
Злокачественные новообразования	11 (36,7%, 95% ДИ 18,3–65,6)*	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Гепатит	4 (13,3%, 95% ДИ 3,6–34,1)	7 (25%, 95% ДИ 10–51,5)
Язвенная болезнь желудка и ДПК	4 (13,3%, 95% ДИ 3,6–34,1)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
ВИЧ-инфекция	1 (3,3%, 95% ДИ 0,08–18,6)	0 (0%, 95% ДИ 0–13,2)
Индекс Charlson	4,5 (от 3 до 7)	4 (от 2 до 6)
Исход:		
КУ	21 (70%, 95% ДИ 43,3–107)	16 (57,1%, 95% ДИ 32,7–92,8)
Нахождение в ОРИТ, дни	3 (от 0 до 10)*	7 (от 3,5 до 14,5)
Нежелательные реакции:	30	36
Антибиотик-ассоциированная диарея	9 (30%, 95% ДИ 13,7–56,9)	9 (32,1%, 95% ДИ 14,7–61)
Гипокалиемия	3 (10%, 95% ДИ 2,1–29,2)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Гипернатриемия	5 (16,7%, 95% ДИ 5,4–38,9)	3 (10,7%, 95% ДИ 2,2–31,3)
Нефротоксичные реакции	7 (23,3%, 95% ДИ 9,4–48,1)*	16 (57,1%, 95% ДИ 32,7–92,8)
Гепатотоксичные реакции	5 (16,7%, 95% ДИ 5,4–38,9)	6 (21,4%, 95% ДИ 7,9–46,6)

Примечание: * статистически значимые отличия между подгруппами при p<0,05.

Тенденция к большей частоте КУ установлена для пациентов опытной группы с включением фосфомицина: ОШ=1,75 (95% ДИ 0,59–6,16), p=0,31. Дополнительно определено, что продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов опытной группы была в среднем на 4 суток меньше (p<0,05).

Никаких нежелательных реакций не наблюдалось у 14 (46,7%, 95% ДИ 25,5–78,3) пациентов опытной группы и 6 (21,4%, 95% ДИ 7,9–46,6) пациентов контрольной

группы ($p=0,1$). Число антибиотик-ассоциированной диареи, электролитных нарушений, гепатотоксических реакций в опытной и контрольной группах сопоставимо ($p>0,05$). Выявлен лучший профиль безопасности фосфомицин-содержащей терапии в сравнении с контрольной группой в отношении развития нефротоксических реакций (ОШ=0,23 (95% ДИ 0,07–0,71), $p=0,01$). В связи с развитием острого повреждения почек 2 (7,1%, 95% ДИ 0,9–25,8) пациентам в контрольной группе выполнена почечная заместительная терапия. В опытной группе ни один пациент не прекратил внутривенное введение фосфомицина из-за развития нежелательных реакций.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность различных комбинаций АМП с включением внутривенного фосфомицина при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентной микрофлорой, описана в ограниченном числе исследований с небольшим количеством пациентов.

В многоцентровом обсервационном проспективном исследовании 68 тяжелобольных пациентов при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими карбапенемазы, комбинациями различных АМП (колистин, тигециклин, гентамицин, меропенем, пиперациллин/тазобактам) с фосфомицином, показатель 28-дневной общей смертности составил 37,5%. Развитие гипокалиемии установлено у 10 пациентов (15,2%) в качестве основной нежелательной реакции [10].

В ретроспективном исследовании 62 взрослых пациентов, находившихся в ОРИТ с инфекцией кровотока или ИВЛ-ассоциированной пневмонией, вызванных карбапенем-резистентной *Klebsiella pneumoniae*, зарегистрированы показатели общей смертности за 14 и 30 дней как 35,5 и 54,8% соответственно. Не выявлено существенной разницы в общей смертности среди различных вариантов комбинированных схем, содержащих наряду с фосфомицином меропенем, колистин, аминогликозиды. Электролитные нарушения включали гипернатриемию у 17 пациентов (27,4%) как наиболее частый побочный эффект и гипокалиемию у 14 пациентов (22,5%) [11].

В 5-летнем ретроспективном исследовании внутривенный фосфомицин применяли у 343 взрослых пациентов (средний возраст 68 лет) с инфекцией мочевыводящих путей, нозокомиальной пневмонией, инфекциями кожи и мягких тканей и сепсисом. Наиболее часто встречающимися возбудителями были *Klebsiella pneumoniae* (56,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (12,2%), *Acinetobacter baumannii* (10,2%), *Enterococcus* spp. (8,2%), *Staphylococcus aureus* (4,6%). Фосфомицин вводили в комбинации с другими АМП, наиболее распространенными из которых были цефтазидим/авибактам (35%), меропенем (17%) и колистин (14%). У 26,2% пациентов развился ЛИ. Электролитные нарушения отмечены у 2,6% пациентов, а желудочно-кишечные симптомы – у 2,9% [12].

В ретроспективном когортном исследовании 309 тяжелобольных пациентов, у которых были диагностированы бактериемия (45,3%), пневмония (15,85%), септический шок (14,24%) и инфекции мочевыводящих путей (13,91%), получали в/в фосфомицин в условиях ОРИТ. Средняя доза фосфомицина составила $11,7 \pm 4,06$ грамм в сутки. Средняя продолжительность терапии составила $4,85 \pm 3,59$ дня. Общая смертность составила 45%. Наиболее частые нежелательные реакции включали гипокалиемию (61,5% пациентов) и гипернатриемию (24,3% пациентов) [13].

В 2016 г. выполнен систематический обзор и метаанализ, обобщающий клинические данные о применении внутривенного фосфомицина с момента его разработки. Всего было оценено 128 исследований в/в введения фосфомицина у 5527 пациентов. Фосфомицин преимущественно использовался при сепсисе/бактериемии, инфекциях мочевыводящих путей, дыхательных путей, костей и суставов, а также при инфекциях центральной нервной системы. В сравнительных исследованиях не наблюдалось различий в клинической (ОШ 1,44, 95% ДИ 0,96–2,15) и микробиологической (ОШ 1,28, 95% ДИ 0,82–2,01) эффективности между фосфомицином и другими АМП. Совокупная оценка развития резистентности при монотерапии фосфомицином составила 3,4% (95% ДИ 1,8–5,1%). Фосфомицин показал благоприятный профиль безопасности, регистрировались легкие нежелательные реакции, не требующие прекращения лечения [14].

В нашем исследовании также не обнаружено статистически значимых отличий в эффективности между опытной и контрольной группами пациентов с трудноизлечимой инфекцией. Наряду с этим, внутривенное введение фосфомицина сопровождалось хорошим профилем безопасности при лечении тяжелых инфекций, возникающие электролитные нарушения не потребовали прекращения применения фосфомицина.

Приобретенная резистентность к фосфомицину была зарегистрирована у 37,5% исследуемых патогенов (*Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*). Приобретенная устойчивость грамотрицательных бактерий к фосфомицину обычно возникает вследствие мутационных изменений в *tirgA* или генах-переносчиках фосфомицина *gfpT* и *uhpT*, или образовании ферментов, модифицирующих фосфомицин, таких как *FosA* [15]. Риск развития резистентности является основным поводом для комбинации фосфомицина с другими АМП при лечении тяжелых инфекций [2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате многоцентрового (3 многопрофильных стационара г. Витебска) ретроспективного (март 2023 г. – февраль 2024 г.) сравнительного нерандомизированного открытого наблюдательного исследования пациентов с трудноизлечимой инфекцией установлено, что доминирующее место в структуре инфекционной патологии занимали инфекции нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония, включая ИВЛ-ассоциированную) и сепсис, чаще всего вызванные штаммами *Klebsiella pneumoniae* с высоким уровнем резистентности к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам.

Включение внутривенного фосфомицина в схему антимикробной терапии сопровождалось тенденцией к большей частоте КУ, сокращением продолжительности нахождения в ОРИТ и существенным снижением числа нефротоксических реакций.

В целом проведенное исследование продемонстрировало, что внутривенный фосфомицин является эффективным и безопасным антимикробным препаратом-партнером при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eschenburg S, Priestman M, Schönbrunn E. Evidence that the fosfomycin target Cys115 in UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) is essential for product release. *J Biol Chem*. 2005 Feb 4;280(5):3757–63. doi: 10.1074/jbc.M411325200. Epub 2004 Nov 5.
2. Trinh TD, Smith JR, Rybak MJ. Parenteral fosfomycin for the treatment of multidrug resistant bacterial infections: the rise of the epoxide. *Pharmacotherapy*. 2019;39:1077–94. doi: 10.1002/phar.2326.
3. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with central nervous system infections: evaluation of the published evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;8:657–68. doi: 10.1080/14787210.2020.1754193.
4. Candel F.J., Matesanz David M., Barberán J. New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter*. 2019 May;32 Suppl 1(Suppl 1):1–7.
5. Memar MY, Adibkia K, Farajnia S, et al. In-vitro Effect of Imipenem, Fosfomycin, Colistin, and Gentamicin Combination against Carbapenem-resistant and Biofilm-forming *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Burn Patients. *Iran J Pharm Res*. 2021 Spring;20(2):286–296. doi: 10.22037/ijpr.2020.111824.13380.
6. *Instructions for the medical use of the drug Fosfomycin-TF*. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_12_3204_i.pdf.
7. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Mar;35(3):240–3. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.019.
8. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):184–6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x. Epub 2009 Aug 20.
9. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Feb;19(2): E72–9. doi: 10.1111/1469-0691.12091. Epub 2012 Dec 12.
10. Pontikis K, Karaikos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jan;43(1):52–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010. Epub 2013 Oct 16.
11. Önal U, Tüzemen NÜ, Kaya PK, et al. Evaluation of the combination treatments with intravenous fosfomycin for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. 2023 Oct 9;69(11): e20230727. doi: 10.1590/1806-9282.20230727.
12. Anastasia A, Bonura S, Rubino R, et al. The Use of Intravenous Fosfomycin in Clinical Practice: A 5-Year Retrospective Study in a Tertiary Hospital in Italy. *Antibiotics (Basel)*. 2023 May 27;12(6):971. doi: 10.3390/antibiotics12060971.
13. Zirpe KG, Mehta Y, Pandit R, et al. A Real-world Study on Prescription Pattern of Fosfomycin in Critical Care Patients. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Sep;25(9):1055–1058. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23958.
14. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, et al. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jun;23(6):363–372. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.005. Epub 2016 Dec 9.
15. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Apr;29(2):321–47. doi: 10.1128/CMR.00068-15.



Попов А.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Влияние однократного приема лекарственного средства модафинил на психическую работоспособность после пребывания в условиях депривации сна

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 24.04.2024

Принята: 03.06.2024

Контакты: antonydoc@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния лекарственного средства модафинил на нейродинамические показатели работоспособности у лиц, пребывающих в условиях депривации сна.

Материалы и методы. Исследование проводилось по схеме проспективного открытого однокрупного несравнительного исследования оценки эффективности лекарственного средства модафинил (modafinil) для коррекции психической работоспособности.

Исследование проведено с участием 54 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 34 лет, средний возраст составил 21,3 года. Дизайн исследования предусматривал однократный прием двух капсул лекарственного средства модафинил либо двух капсул плацебо. Прием осуществлялся натощак. Диагностика психической работоспособности осуществлялась проведением тестов исследования сложной зрительно-моторной реакции, реакции на движущийся объект, теста оценки внимания и теста оценки помехоустойчивости на стандартизированном сертифицированном оборудовании ООО «Нейрософт» – компьютерном комплексе «НС-Психотест».

Результаты. Прием препарата модафинил в дозе 200 мг вечером (между 19:00 и 20:00) накануне ночи в условиях лишения сна позволяет улучшить показатели СВР при выполнении теста СЗМР, показатели концентрации внимания при выполнении теста на внимание ($\alpha=0,05$). При этом прием препарата модафинил не позволяет улучшить показатели при выполнении теста РДО, показатели помехоустойчивости ($\alpha=0,05$).

Выводы. Лекарственное средство модафинил может быть рекомендовано для приема внутрь однократно вечером в дозе 200 мг с целью поддержания уровня психической работоспособности в условиях депривации сна.

Ключевые слова: модафинил, психическая работоспособность, депривация сна

Popov A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Influence of a Single Use of Modafinil on Mental Performance after Staying in Conditions of Sleep Deprivation

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 24.04.2024

Accepted: 03.06.2024

Contacts: antonydoc@rambler.ru

Abstract

Purpose. To study the effect of the drug modafinil on neurodynamic performance indicators in individuals living under conditions of sleep deprivation.

Materials and methods. The study was conducted according to the design of a prospective, open, single-group, non-comparative study assessing the effectiveness of the drug modafinil for the correction of mental performance.

The study involved 54 healthy male volunteers aged 18 to 34 years, with an average age of 21.3 years. The study design involved a single dose of two capsules of either the drug modafinil or two placebo capsules. The reception was carried out on an empty stomach. Diagnostics of mental performance was carried out by conducting tests for studying a complex visual-motor reaction, reaction to a moving object, an attention assessment test and a noise immunity assessment test on standardized certified equipment of Neurosoft LLC – the NS-Psychotest computer complex.

Results. Taking the drug modafinil at a dose of 200 mg in the evening (between 19.00 and 20.00 hours) the night before under conditions of sleep deprivation allows to improve the indicators of SVR when performing the SMR test, indicators of concentration when performing the attention test ($\alpha=0.05$). At the same time, taking the drug modafinil does not improve performance in the RDO test or noise immunity indicators ($\alpha=0.05$).

Conclusion. The drug modafinil can be recommended for oral administration once in the evening at a dose of 200 mg. in order to maintain the level of mental performance in conditions of sleep deprivation.

Keywords: modafinil, mental performance, sleep deprivation

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время возрастает интерес к лекарственным препаратам, способствующим поддержанию бодрствования и повышающим психическую работоспособность. Особую группу составляют препараты-аналептики.

Аналептики (от греч. *analepsis* – «восстановление») – это вещества, восстанавливающие функцию жизненно важных центров продолговатого мозга (дыхательного и сосудодвигательного). В связи с этим препараты данной группы называют также оживляющими средствами. Они различаются по механизму действия и являются

функциональными антагонистами снотворных и наркотических препаратов, т. е. оказывают пробуждающее действие. Препараты этой группы лекарственных веществ способствуют возвращению сознания у пациентов, находящихся в бессознательном состоянии [1–3].

Отдельную группу лекарственных веществ, обладающих психотропной активностью, составляют препараты, корректирующие процессы регуляции сна. С целью преодоления повышенной и патологической сонливости и повышения уровня бодрствования, а также повышения работоспособности используются различные фармацевтические субстанции и методы [4–13].

Скрининг веществ для использования в медицинской практике с целью поддержания бодрствования показал, что одними из наиболее эффективных соединений такого рода являются соединения группы замещенных тиацетамидов. Одним из таких соединений является лекарственное средство модафинил.

Модафинил – новое лекарственное средство. Основным показанием для его назначения остается лечение нарколепсии. Описан его эффект улучшать умственные способности человека. Лечебная доза модафинила составляет 200 мг однократно при лечении гиперсомнии, связанной с нарколепсией. Также препарат показан для лечения обструктивного апноэ во сне, при лечении которого также рекомендуется прием препарата в дозе 200 мг внутрь [14, 15].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование влияния препарата модафинил на психическую работоспособность у здоровых добровольцев после пребывания в условиях депривации сна было проведено на моноцентровой основе (медицинский пункт УО «Белорусская государственная академия авиации»). Биостатистический анализ выполнен на кафедре клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Исследование проводилось по схеме проспективного открытого однокрупного неслепого исследования.

Исследование проведено на здоровых добровольцах мужского пола в количестве 54 человек. Участники исследования были в возрасте от 18 до 34 лет, средний возраст составил 21,3 года.

Критерии включения: возраст от 18 до 55 лет; верифицированный диагноз «практически здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Обязательным условием являлось добровольное подписание информированного согласия подчиняться требованиям протокола по режиму питания и приему лекарственных средств. Добровольцам по мере набора в исследование присваивался простой порядковый номер, который отражался в документации.

Исходная когорта добровольцев методом лототрона была разделена на 2 группы. Добровольцы самостоятельно в присутствии врача-исследователя вынимали вслепую из барабана бирку с написанной на ней группой участия: 1 – прием плацебо, 2 – прием 200 мг модафинила. Значение вытянутой ими бирки добровольцам не сообщалось.

Продолжительность испытания для каждого субъекта исследования составляла 3 дня.

В период проведения скрининга добровольцев выполнялись получение информированного согласия добровольца, сбор демографических данных и анамнеза;

производились оценка критериев включения и критериев невключения, рандомизация добровольцев, измерение артериального давления и пульса, общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ в 12 отведениях.

В случае соответствия добровольца всем критериям, его знакомства с особенностями участия в исследовании предлагалось подписать информированное согласие в двух экземплярах.

В день 1 непосредственного исследования производились начальное обследование, сбор демографических данных, анамнеза и еще раз оценивалась приемлемость добровольца в соответствии с критериями включения/исключения. Далее проводилось психофизиологическое тестирование. Для регистрации психофизиологических показателей испытуемых использовался программно-аппаратный комплекс (ПАК) «НС-ПсихоТест» («Нейрософт», Иваново, РФ).

Вечером во время второго посещения врача-исследователя (визит 2 (день 1)) добровольцы в зависимости от группы, в которую они были включены, получали либо плацебо (1-я группа добровольцев), либо препарат, содержащий 200 мг модафинила (2-я группа добровольцев), однократно (с 17:00 до 19:00). О получении и приеме они ставили подпись в индивидуальной регистрационной карте добровольца.

Режим приема препарата/плацебо: участники исследования принимали однократно натощак (без разжевывания) лекарственное средство либо плацебо вечером с 19:00 до 20:00 по 2 капсулы в положении сидя, запивая 150 ± 2 мл питьевой воды комнатной температуры. После приема лекарственного средства врачом-исследователем проводился контроль ротовой полости и рук добровольцев. В индивидуальной регистрационной карте зафиксировано время приема лекарственного средства и поставлена подпись добровольца, подтверждающая факт приема им лекарства.

На период участия в исследовании добровольцам запрещалось спать, а также принимать в пищу кофеинсодержащие напитки и продукты (кофе, какао, шоколад), фруктовые соки.

На следующий день утром (день 2 непосредственного исследования) каждому добровольцу было проведено повторное психофизиологическое тестирование. Также выполнялся физикальный осмотр: измерение кровяного давления (ммHg), пульса (уд. в мин.), температуры тела (°C).

На следующий день (день 3) добровольцам проводили физикальный осмотр: измерение кровяного давления (ммHg), пульса (уд. в мин.), температуры тела (°C). Также производилась оценка безопасности приема препарата.

Оценка психической работоспособности проводилась с использованием нескольких методик: тест «Сложная зрительно-моторная реакция» (СЗМР); тест «Реакция на движущийся объект» (РДО); тест «Оценка внимания» (ОВ); тест «Помехоустойчивость» (ПУ).

Тест СЗМР проводился методом предъявления испытуемому через случайные промежутки времени световых сигналов определенного цвета, как и в тесте простой зрительно-моторной реакции (это «верный» световой сигнал). В промежутках между появлением сигналов испытуемому предъявляли сигналы, отличающиеся по цвету от указанного «верным». Ошибками считались: пропуск сигнала (после предъявления стимула не последовало нажатия на кнопку); преждевременные нажатия; ошибки выбора цвета сигнала; опережения (нажатие на кнопку было произведено до предъявления сигнала). При выполнении теста СЗМР регистрировались среднее

время реакции (СВР) и рассчитанный программой коэффициент точности Уиппла (КТУ).

При исследовании реакции на движущийся объект (РДО) на экране монитора был изображен круг. Со скоростью один оборот в секунду красная заливка заполняла диаметр круга. Испытуемому предлагалось нажимать на кнопку зрительно-моторного анализатора в момент совмещения красной заливки с чертой, которая постоянно меняла угол расположения, что исключало элемент привыкания к условиям задачи. При выполнении теста РДО регистрировалось среднее время реакции (СВР), количество точных реакций и направленность сдвига реакции, т. е. преобладание запаздываний (торможение) или опережений (возбуждение).

Оценка внимания производилась на основе зрительно-моторной реакции в условиях статической помехи. Обследуемому последовательно предъявлялись световые сигналы красного цвета в центре экрана монитора (цвет фона – темно-серый), всего в количестве 50 сигналов. От испытуемого требовалось как можно быстрее отреагировать на появление сигнала нажатием на кнопку на зрительно-моторном анализаторе. При нажатии на кнопку сигнал исчезал. При выполнении теста оценки внимания регистрировались среднее время реакции (СВР), рассчитанные программой показатели устойчивости внимания (УВ) и концентрации внимания (КВ).

Тестирование помехоустойчивости производилось по методике оценки внимания с усложнением теста путем добавления зрительных помех в виде возникающих на экране хаотично расположенных сигналов круглого очертания, но отличного от основного сигнала цвета.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения SPSS-15.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

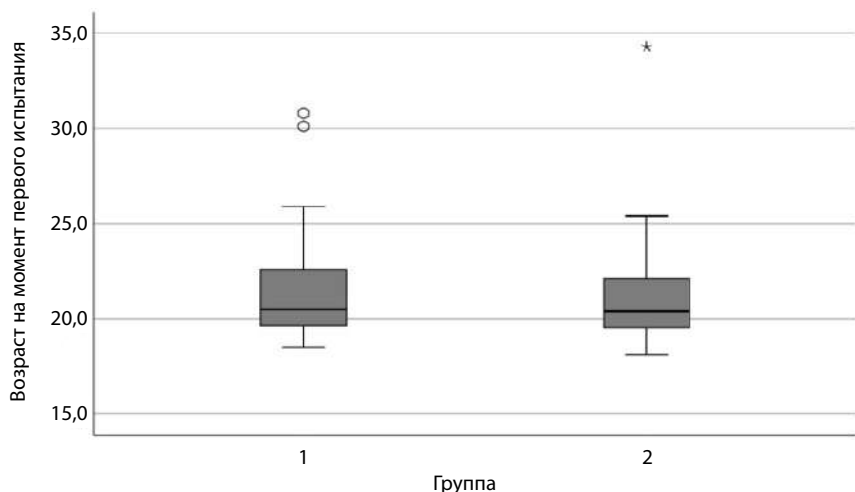
Возрастные характеристики групп, сформированных в результате случайного распределения методом лототрона, представлены на рисунке.

Средний возраст испытуемых в первой группе составил 21,5 года, во второй группе 21,2 года. Сопоставимость групп по возрасту проверялась с использованием критерия У Манна – Уитни для независимых выборок. В результате значение критерия составило 0,568. Выявлено, что при уровне значимости 0,05 гипотеза о различии распределений возраста в группах 1 и 2 не подтверждается. Группы однородны по полу и возрасту.

Также проведена проверка сопоставимости групп по основным параметрам нейродинамических показателей.

Проведена проверка сопоставимости групп по показателям психической работоспособности изначально на фоне полноценного сна по всем методикам исследования. Полученные результаты и результаты расчетов значений статистического критерия Манна – Уитни представлены в табл. 1.

Сравнение групп с использованием U-критерия Манна – Уитни при уровне значимости 0,05 не подтвердило гипотезу о наличии различий между группами ни по одному из анализируемых показателей (значения критерия и асимптотическая значимость (p) представлены в табл. 1). В условиях полноценного сна группы сопоставимы по нейродинамическим показателям всех методик.



Характеристика групп испытуемых по возрасту
Characteristics of the groups of subjects by age

Таблица 1
Значения нейродинамических показателей и статистического критерия Манна – Уитни в группе, принимавшей плацебо, и группе, принимавшей модафинил, исходно при измерении после полноценного отдыха (Me [P₂₅; P₇₅])
Table 1
Values of neurodynamic parameters and the Mann-Whitney statistical criterion in the placebo group and the Modafinil group initially measured after a full rest (Me [P₂₅; P₇₅])

Методика исследования	Оцениваемый показатель	1-я группа (плацебо)	2-я группа (модафинил)	Значение U Манна – Уитни	Асимп. знач. (двухсторонняя)
СЗМР	Среднее время реакции	292,46 [270,39; 305,93]	274,09 [265,46; 299,22]	292,000	0,210
	Коэффициент точности Уиппла	0,04 [0,03; 0,07]	0,04 [0,01; 0,07]	292,000	0,204
РДО	Среднее время реакции	0,85 [-8,28; 15,63]	-3,60 [-12,03; 9,63]	280,500	0,293
	Количество точных реакций	25,00 [19,00; 29,00]	27,00 [22,00; 29,00]	286,00	0,340
	Направленность сдвига реакций	8,50 [-27,25; 35,50]	-5,50 [-36,25; 15,75]	267,00	0,194
Оценка внимания	Среднее время реакции	299,60 [287,90; 310,90]	293,10 [283,70; 304,30]	297,00	0,243
	Устойчивость внимания	1,00 [0,93; 1,08]	0,99 [0,94; 1,06]	358,00	0,910
	Концентрация внимания	0,99 [0,93; 1,01]	0,99 [0,93; 1,05]	351,00	0,815
Оценка помехоустойчивости	Помехоустойчивость	41,70 [31,60; 54,80]	42,10 [30,10; 58,80]	340,00	0,672

Оценивалось наличие сдвига показателей психической работоспособности после пребывания испытуемых каждой группы в условиях депривации сна. При наличии сдвига оценивалась его направленность. Для оценки использовался непараметрический Т-критерий знаковых рангов Вилкоксона.

Показатели значений нейродинамических показателей в условиях полноценного сна (первый замер) и после пребывания в условиях депривации сна (второй замер) в первой группе (добровольцы принимали плацебо) представлены в табл. 2.

Оценки сдвигов показателей в первой группе показали уменьшение средних значений по всем исследуемым показателям СЗМР (табл. 2). Статистически достоверных изменений показателей не наблюдалось.

Также результаты оценки сдвигов показателей при выполнении теста РДО в первой группе показали уменьшение средних значений по всем исследуемым показателям (табл. 2). Статистически достоверные изменения показателей наблюдались по показателю числа точных реакций.

Результаты оценки сдвигов регистрируемых показателей при выполнении теста «Оценка внимания» в первой группе показали увеличение СВР. Статистически достоверных изменений показателей не зарегистрировано (табл. 2).

Таблица 2
Средние значения нейродинамических показателей в группе добровольцев, принимавших плацебо в условиях полноценного сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2), и значения Т-критерия Вилкоксона
Table 2
Average values of neurodynamic parameters in the group of volunteers taking placebo under conditions of full sleep (measurement 1) and after being in conditions of sleep deprivation (measurement 2) and Wilcoxon T-test values

Методика исследования	Оцениваемый показатель	Замер 1	Замер 2	Значение Т-критерия Вилкоксона	Асимп. знач. (двухсторонняя)
СЗМР	Среднее время реакции	289,4	284,0	-1,105	0,269
	Коэффициент точности Уиппла	0,06	0,06	-0,588	0,557
РДО	Среднее время реакции	4,13	5,85	-0,711	0,477
	Количество точных реакций	24,58	28,08	-2,751	0,006
	Направленность сдвига реакций	7,46	9,57	-0,417	0,676
Оценка внимания	Среднее время реакции	300,27	303,44	-0,480	0,631
	Устойчивость внимания	0,99	1,01	-0,394	0,694
	Концентрация внимания	0,98	0,99	-0,013	0,990
Оценка помехоустойчивости	Помехоустойчивость	41,19	43,30	-0,408	0,683

Оценка сдвигов показателей помехоустойчивости в первой группе показала увеличение расчетной разницы времени реакции. Можно сделать вывод о снижении показателя помехоустойчивости в группе, принимавшей плацебо. Это изменение носило статистически недостоверный характер (табл. 2).

Оценка сдвигов нейродинамических показателей во второй группе (прием препарата модафинил) выявила снижение средней скорости реакции и коэффициента точности Уиппла в тесте СЗМР. Значения нейродинамических показателей в условиях полноценного сна (первый замер) и после пребывания в условиях депривации сна (второй замер) во второй группе представлены в табл. 3. Зарегистрированный сдвиг средней скорости реакции в сторону уменьшения имеет статистически значимый уровень. Как видно из представленных данных, в группе принимавших плацебо показатели как средней скорости реакции, так и КТУ остались на прежнем уровне, в то время как в группе добровольцев, принимавших модафинил, СВР уменьшилась. Пребывание в условиях депривации сна при приеме препарата модафинил позволяет улучшить показатели средней скорости реакции при выполнении задачи СЗМР.

При оценке сдвига нейродинамических показателей в тесте РДО во второй группе (прием препарата модафинил) отмечается снижение СВР и увеличение количества точных реакций. Зарегистрированный сдвиг СВР в сторону уменьшения не имеет статистически значимого уровня. Как видно из представленных данных, в обеих группах зарегистрировано статистически значимое увеличение количества точных реакций (табл. 3).

Оценка сдвигов нейродинамических показателей в тесте «Оценка внимания» во второй группе (прием препарата модафинил) выявила снижение показателей устойчивости внимания и повышение показателя концентрации внимания. Зарегистрировано статистически значимое увеличение показателя концентрации внимания (табл. 3).

Оценка сдвига уровня расчетного показателя помехоустойчивости во второй группе (прием препарата модафинил) выявила уменьшение среднего значения, что говорит о повышении уровня помехоустойчивости в группе. Зарегистрированное увеличение уровня помехоустойчивости имеет статистически недостоверный уровень.

Сравнение степени влияния препарата на регистрируемые показатели работоспособности после пребывания в условиях депривации сна между экспериментальной и контрольной группами проведено с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Значения показателей СВР и КТУ представлены в табл. 4.

Установлено, что в группе добровольцев, принимавших модафинил, СВР и КТУ по данным теста СЗМР, выполненного в условиях депривации сна, статистически не различаются.

Установлено, что группы добровольцев, принимавших модафинил и плацебо, по данным теста РДО, выполненного в условиях депривации сна, статистически не различаются.

Установлено, что в группе добровольцев, принимавших модафинил в условиях депривации сна, показатель концентрации внимания по результатам теста оценки внимания выше.

Установлено, что уровни помехоустойчивости в группе добровольцев, принимавших модафинил, и группе добровольцев, принимавших плацебо, статистически не различаются.

Таблица 3
Средние значения нейродинамических показателей в группе добровольцев, принимавших модафинил в условиях полноценного сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2) при выполнении, и значения Т-критерия Вилкоксона
Table 3
Average values of neurodynamic parameters in the group of volunteers taking Modafinil under conditions of full sleep (measurement 1) and after being in conditions of sleep deprivation (measurement 2) when performing the Wilcoxon T-test values

Методика исследования	Оцениваемый показатель	Замер 1	Замер 2	Значение Т-критерия Вилкоксона	Асимп. знач. (двухсторонняя)
СЗМР	Среднее время реакции	279,4	267,4	-2,643	0,008
	Коэффициент точности Уиппла	0,04	0,05	-1,287	0,198
РДО	Среднее время реакции	-2,98	-3,42	-0,140	0,889
	Количество точных реакций	25,88	29,46	-3,030	0,002
	Направленность сдвига реакций	-6,96	-6,31	-0,025	0,980
Оценка внимания	Среднее время реакции	294,98	295,35	-0,252	0,801
	Устойчивость внимания	1,01	0,95	-0,763	0,446
	Концентрация внимания	0,98	1,04	-2,069	0,039
Оценка помехоустойчивости	Помехоустойчивость	43,18	38,20	-1,850	0,064

Таблица 4
Средние значения нейродинамических показателей после пребывания в условиях депривации сна группы, принимавшей плацебо (группа 1), и группы, принимавшей модафинил (группа 2) при выполнении, и значения критерия Манна – Уитни
Table 4
Average values of neurodynamic parameters after being in conditions of sleep deprivation of the group taking placebo (group 1) and the group taking Modafinil (group 2) when performing and the values of the Mann – Whitney test

Методика исследования	Оцениваемый показатель	1-я группа (плацебо)	2-я группа (модафинил)	Значение U Манна – Уитни	Асимп. знач. (двухсторонняя)
СЗМР	Среднее время реакции	284,0	267,4	269,00	0,099
	Коэффициент точности Уиппла	0,06	0,05	339,00	0,656
РДО	Среднее время реакции	5,85	-3,42	259,50	0,069
	Количество точных реакций	28,08	29,46	320,50	0,445
	Направленность сдвига реакций	9,57	-6,30	302,50	0,283
Оценка внимания	Среднее время реакции	303,44	295,33	286,00	0,174
	Устойчивость внимания	1,01	0,99	340,00	0,671
	Концентрация внимания	0,99	1,04	248,00	0,044
Оценка помехоустойчивости	Помехоустойчивость	43,30	38,20	326,50	0,511

■ ВЫВОДЫ

1. Прием препарата модафинил в дозе 200 мг вечером (между 19:00 и 20:00) накануне ночи в условиях лишения сна позволяет улучшить показатели СВР при выполнении теста СЗМР ($\alpha=0,05$).
2. Выявленные эффекты позволяют рекомендовать прием препарата модафинил здоровым людям с целью улучшения СВР при выполнении задач СЗМР в условиях депривации сна.
3. Прием препарата модафинил в дозе 200 мг вечером (между 19:00 и 20:00) накануне ночи в условиях лишения сна не позволяет улучшить показатели при выполнении теста РДО ($\alpha=0,05$).
4. Выявленные эффекты позволяют рекомендовать прием препарата модафинил здоровым людям с целью улучшения ССР при выполнении задач РДО в условиях депривации сна.
5. Прием препарата Модафинил в дозе 200 мг вечером (между 19:00 и 20:00) накануне пребывания ночью в условиях лишения сна позволяет улучшить показатели концентрации внимания при выполнении теста на внимание ($\alpha=0,05$).
6. Выявленные эффекты позволяют рекомендовать прием препарата модафинил здоровым людям с целью улучшения показателей концентрации внимания при выполнении задач, требующих его концентрации в условиях депривации сна.
7. Прием препарата модафинил в дозе 200 мг вечером (между 19:00 и 20:00) накануне ночи в условиях лишения сна не позволяет улучшить показатели помехоустойчивости ($\alpha=0,05$).
8. Выявленные эффекты не позволяют рекомендовать прием препарата модафинил здоровым людям с целью улучшения показателей помехоустойчивости при выполнении задач, требующих сосредоточения внимания на фоне возникновения световых помех в условиях депривации сна.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Analeptic* [Electronic resource]. Available at: translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.34c61739-650326e2-df63899d-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/Analeptic (accessed 10.02.2024).
2. *Analeptic drugs* [Electronic resource]. Available at: https://бмэ.опр/index.php/АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ_СРЕДСТВА (accessed 10.01.2024).
3. Mashkovskij M. *Medicines*. In 2 vols. Vol. 1. 14th ed. reprint. and add.
4. Kiselyov A., Kotov A., Mikhaleva M., Stovbun S., Kotov S. Ampakins are a new approach to neuroprotection. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2022;122(9):54–62.
5. *The best drugs for asthenia* [Electronic resource]. Available at: <https://www.kp.ru/doctor/preparaty/luchshie-preparaty-pri-astenii/> (accessed 15.12.2023).
6. Muruev B., Mondodoev A., Mathanov I., Toropova A., Shantanova L. The actoprotective activity of a complex herbal remedy. *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2018;3(4):120–124.
7. Neganov O., Neganova M., Silant'ev A., Silant'ev S., Yakovenko G. A way to restore human performance. *Proceedings of the Far Eastern State Technical University*. 2005;140:243–247.
8. Subbotina S., Kuz'min A., Anohin A. Prospects for the use of ampakins for the correction of adverse functional conditions in military specialists (literature review). *Military Medical Journal*. 2018;339(8):48–52.
9. Poluektov M. Sleep disorders in the practice of a neurologist. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;4:18–24.
10. Sechin D., Tambovceva R. *The sports application of nootropic drugs. Actual problems of biochemistry and bioenergetics of sports of the XXI century: materials of the All-Russian scientific and practical Internet conference with international participation* (Moscow, April 10–26, 2017). Moscow: Publishing House of GTSOLIFK, 2017:388–396.
11. Chistyakova E. The relevance of the search for actoprotectors among drugs containing intermediates of the tricarboxylic acid cycle. *Collection of materials of the III All-Russian scientific and practical conference with international participation "Innovations in the health of the nation"*. St. Petersburg, November 10–11, 2015. Pp. 486–487.
12. Caldwell, John & Caldwell, Lynn & Smith, Jennifer & Alvarado, Linda & Heintz, Tara. *The Efficacy of Modafinil for Sustaining Alertness and Simulator Flight Performance in F-117 Pilots During 37 Hours of Continuous Wakefulness*. 2004.
13. Ehler A.M., Wilson P.B. A systematic review of stimulant use in civilian and military aviation. *Int J Aerosp Psychol*. 2021;1–21.
14. *Doping for the mind: Why the drug modafinil is becoming more and more popular among office workers in the West* [Electronic resource]. Available at: <https://vc.ru/future/10693-modafinil> (accessed 22.12.2023).
15. Minzenberg M.J., Carter C.S. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(7):1477–502. doi: 10.1038/sj.npp.1301534.



Голяк Н.С.¹✉, Михнюк А.О.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Пропранолол в лечении детских гемангиом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Голяк Н.С. – концепция, структура, план написания статьи, анализ и систематизация литературных данных, редактирование статьи; Михнюк А.О. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных, редактирование статьи.

Подана: 11.04.2024

Принята: 10.05.2024

Контакты: goliakns@mail.ru

Резюме

Инфантильные гемангиомы – доброкачественные сосудистые опухоли детского возраста. В первый год жизни их распространенность составляет до 12%, в 3–5 раз чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков. Неселективный β -адреноблокатор (пропранолол) для лечения инфантильных гемангиом был одобрен в США в марте 2014 г. До этого момента препаратом выбора были кортикостероиды. При пероральном применении пропранолола у части пациентов проявляются следующие побочные эффекты: гипотензия, брадикардия, бронхоспазм, одышка, нарушение сна, холодные конечности. При местном применении данные эффекты отсутствуют. В Республике Беларусь зарегистрированы лишь пероральные лекарственные формы пропранолола в виде таблеток под торговым наименованием Анаприлин, что существенно затрудняет лечение гемангиом. На сегодняшний день в Республике Беларусь для лечения инфантильных гемангиом у детей в большинстве случаев врачи назначают тимолол в виде глазных капель, который рекомендуется распылять на поверхность гемангиом, что достаточно затруднительно. Кроме того, данный препарат эффективен для лечения только небольших, неосложненных поверхностных гемангиом и является препаратом off-label.

Ключевые слова: инфантильные гемангиомы, пропранолол, β -адреноблокаторы, таблетки, гель



1. Beynon, S.A., Burney, V.F., Khramtsov, Y.V. et al. Effectiveness and Tolerability of the Single-Pill Combination of Bisoprolol and Perindopril in Patients with Arterial Hypertension and Stable Coronary Artery Disease in Daily Clinical Practice: The STYLE Study. *Arch Gen Intern Med* (2021) <https://doi.org/10.1001/archgeninternmed.2020.0211>. 2. Bernhard, M.E. et al. *Ann Intern Med* 2015; 173(6): 1032-1038.

SERVIER 

[illegible]

Golyak N.¹, Mikhniuk A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangioma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Golyak N. – concept, structure, writing plan, analysis and systematization of literature data, article editing; Mikhniuk A. – collection, analysis, generalization and systematization of data, article editing.

Submitted: 11.04.2024

Accepted: 10.05.2024

Contacts: goliakns@mail.ru

Abstract

Infantile hemangiomas are benign vascular tumors of childhood. In the first year of life, their prevalence is 4–12%, and is 3–5 times more common in girls than in boys. A non-selective β -blocker (propranolol) for the treatment of infantile hemangiomas was approved in the United States in March 2014. Until then, corticosteroids had been the drug of choice. With oral administration of propranolol, some patients experience the following severe effects: hypotension, bradycardia, bronchospasm, shortness of breath, sleep disturbance, cold extremities. There are no effects when the data appears. In the Republic of Belarus, only oral dosage forms of propranolol are registered in the form of tablets under the trade name "Anaprylin", which significantly complicates the treatment of hemangiomas. Today in the Republic of Belarus, for the treatment of infantile hemangiomas in children, in most cases, doctors prescribe timolol in the form of eye drops, which is recommended to be sprayed onto the surface of the hemangiomas, which is quite difficult. In addition, this drug is effective for the treatment of only small, uncomplicated superficial hemangiomas and is an off-label drug.

Keywords: infantile hemangiomas, propranolol, β -blockers, tablets, gel

Инфантильные гемангиомы (ИГ) являются наиболее распространенными доброкачественными сосудистыми опухолями в младенчестве. Частота встречаемости ИГ составляет до 12% у детей первого года жизни и 30% у недоношенных детей. Обычно ИГ не видны после рождения или проявляются в виде слабого пятна и становятся очевидными через 1–2 недели. 80% ИГ появляются в области лица и шеи. В случае глубоко локализованных ИГ, представляющих собой голубоватые опухоли без четких границ, диагноз может быть отложен до 3 месяцев после рождения. Естественный цикл ИГ состоит из трех фаз: фазы быстрой пролиферации, характеризующейся очень быстрым ростом; фазы плато и фазы медленной инволюции. Максимальный размер достигается в среднем около 9 месяцев, а регрессия завершается к 4 годам в 90% случаев [1].

Гемангиомы обычно со временем постепенно сами исчезают, и многие из них не требуют лечения. Однако гемангиомы, которые могут быть уродующими или которые расположены в местах, которые могут вызвать повреждение (веки, дыхательные пути), требуют раннего вмешательства.

Лечение ИГ зависит от многих факторов, включая размер и локализацию, функциональные нарушения, психосоциальные последствия, а также риски и преимущества предлагаемой терапии. Для 90% гемангиом наиболее правильным подходом является постоянное наблюдение без вмешательства. Этих детей следует примерно раз в месяц осматривать во время пролиферативной фазы ИГ. Поскольку гемангиомы лица могут вызывать психологические страдания у ребенка, когда он достигает школьного возраста, возможны различные варианты лечения, включая фармакологическое, лазерное и хирургическое вмешательства.

Исторически (до 2008 г.) системные кортикостероиды были препаратами первой линии для лечения ИГ. Кортикостероиды наиболее эффективны в фазе роста, вызывая замедление или прекращение роста в 90% случаев. Преднизолон или преднизон обычно назначают в дозе 2–3 мг/кг/день в течение 4–8 недель с последующим снижением дозы в зависимости от возраста ребенка и показаний к лечению. Метаанализ показал, что при средней дозе 2,9 мг/кг/день эффективность лечения кортикостероидами составляет 84% за 1,8 месяца применения до снижения дозы. Хотя доза 3 мг/кг/день более эффективна (94%), чем 2 мг/кг/день (75%), при более высоких дозах обнаруживаются серьезные побочные эффекты, среди которых кушингоидное лицо, изменения личности, раздражение желудка, грибковая инфекция, гипертония, стероид-индуцированная миопатия, иммуносупрессия, транзиторная надпочечниковая недостаточность и снижение роста. Преднизолон в настоящее время используется для пациентов, которым другие препараты для лечения ИГ противопоказаны или не дают желаемого клинического ответа [2].

За последние несколько лет пероральные β -адреноблокаторы, в частности пропранолол, резко изменили парадигму лечения ИГ и стали препаратами выбора, заменив кортикостероиды. Пропранолол впервые был использован в медицине для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в 1960-х годах. Однако результаты лечения детей с ИГ неселективным β -адреноблокатором пропранололом впервые были опубликованы в 2008 году французскими врачами и стали настоящей революцией в лечении детских гемангиом [3]. Положительный эффект применения пропранолола был обнаружен авторами случайно. Во время лечения ребенка с гемангиомой лица кортикостероидами развилось осложнение – обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, в связи с чем был назначен пропранолол. При этом во время лечения авторы заметили, что гемангиома лица этого ребенка начала постепенно регрессировать и за 10 месяцев лечения практически исчезла. Дальнейшее применение пропранолола уже целенаправленно в качестве препарата для лечения врожденных гемангиом у группы детей показало его высокую эффективность, а именно – регрессию сосудистых образований через несколько месяцев от начала лечения. После этой публикации в других клиниках мира (США, Германия, Великобритания, Япония, Российская Федерация и др.) начали проводиться клинические исследования по применению пропранолола для лечения ИГ у детей. А в марте 2014 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение пропранолола для лечения детских гемангиом [4–6].

Пропранолол – неселективный β -адреноблокатор, обладающий антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. Неселективно блокируя β -адренорецепторы, он оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (уряжает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость

и возбудимость, снижает сократимость миокарда). На протяжении многих лет пропранолол использовали не только у взрослых для лечения артериальной гипертензии, но и у детей при кардиологической патологии для коррекции врожденных пороков сердца и нарушений ритма сердца [7].

Принцип действия пропранолола на ИГ окончательно не установлен. Один из возможных механизмов заключается в регуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В эндотелии ИГ наблюдается экспрессия компонентов РАС и рецепторов проренина. Было установлено, что ангиотензин II (AT II) способствует пролиферации бластных клеток гемангиом, а пропранолол блокирует β_1 -адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почек, что приводит к ингибированию высвобождения ренина и AT II соответственно. Другое мнение о механизме действия пропранолола заключается в подавлении ангиогенеза. Повышение регуляции факторов транскрипции ангиогенеза, таких как фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), часто встречается у новорожденных с ИГ, и при лечении пропранололом наблюдается значительное дозозависимое снижение HIF-1 α и VEGF-A. Пропранолол также оказывает локальный гемодинамический эффект на гемангиомы (уменьшает приток крови к опухоли за счет вазоконстрикции) и ускоряет апоптоз клеток [8].

В действии пропранолола на ИГ можно выделить следующие стадии:

1. В течение первых трех дней после начала приема препарата изменяется цвет и плотность опухоли в результате вазоконстрикции, которая снижает кровоток через сосуды гемангиомы. Предполагаемый механизм раннего ответа заключается в ингибировании β_2 -адренорецепторов пропранололом, который блокирует опосредованную адреналином вазодилатацию сосудов посредством активации эндотелиальной синтазы оксида азота (NO).
2. Затем проявляется промежуточный эффект, который заключается в остановке роста гемангиомы и связан со снижением уровня цитокинов, участвующих в росте ИГ.
3. В конечном итоге реализуется долговременный эффект – регрессия опухоли в течение 2 месяцев за счет стимуляции дифференцировки стволовых клеток ИГ в адипоциты вместо перicyтов и эндотелиальных клеток, а также индукции апоптоза в существующих эндотелиальных клетках. Другим потенциальным механизмом действия пропранолола является снижение уровня ренина, концентрация которого повышена в клетках ИГ [1, 7].

Было обнаружено, что пропранолол, вводимый перорально в дозе 2 мг/кг/день, вызывает прекращение роста и инволюцию гемангиом у младенцев в возрасте до 6 месяцев и детей до 5 лет. Кроме того, пропранолол эффективен при лечении ИГ как в пролиферативной, так и в постпролиферативной фазах, что не характерно для преднизолона. Исследования также показали, что пропранолол является эффективным средством лечения ИГ головы и шеи, особенно при быстром росте. Пропранолол в настоящее время является препаратом первой линии для лечения гемангиом дыхательных путей, а также периокулярных гемангиом [2]. В схемах терапии пропранолол назначается в суточной дозе от 2 до 3,4 мг на кг веса ребенка, разделенной на 2–3 приема, длительность лечения в среднем составляет 6–12 месяцев. Частота встречаемости резистентных к пропранололу гемангиом составляет 1% [9].

В ретроспективном когортном анализе сравнили 68 новорожденных, получавших пропранолол в дозе 2 мг/кг/день, с 42 младенцами, получавшими пероральные стероиды в дозе 4 мг/кг/день. Выяснилось, что у новорожденных, получавших пропранолол, наблюдалось более быстрое уменьшение опухоли, чем у новорожденных, проходящих терапию стероидами. В случаях, когда младенцам требуется вторичное хирургическое вмешательство, пропранолол также является лучшим выбором по сравнению со стероидами (12% против 29%, $P < 0,01$) [10].

В клинических руководствах разных стран рекомендованная доза пропранолола составляет от 1 мг/кг/день до 2–3 мг/кг/день (табл. 1). На сегодняшний день отсутствуют крупномасштабные РКИ, подтверждающие минимальную дозу, необходимую для достижения быстрой инволюции ИГ. Американские врачи рекомендуют лечение в дозе 2–3 мг/кг/день, испанские – 3 мг/кг/день, однако австралийские клиницисты советуют максимальную дозу 1–2 мг/кг/день, если более низкая дозировка не является клинически эффективной. Идеальное время начала приема не указано в большинстве руководств, и нет соответствующих исследований, посвященных оптимальному времени начала и продолжительности лечения. Традиционно лечение следует начинать как можно раньше, на ранней стадии развития ИГ, до того, как начнется необратимое повреждение. Рекомендуется продолжительность приема пропранолола не менее 6 месяцев, обычно 12 месяцев или дольше. Некоторые исследователи рекомендуют продолжать лечение до инволюции ИГ, в среднем 14 месяцев [11–15].

В большом метаанализе, включающем 41 исследование, частота ответа на пропранолол достигает 82–100%. Hermans с соавторами обнаружил, что эффект лечения начинается в течение 3 дней, а после приема 2,0–2,5 мг/кг/день в течение 12–18 месяцев перорального лечения пропранололом наблюдается явное улучшение у 99% пациентов [16]. В двух плацебо-контролируемых РКИ ожидаемые результаты лечения наблюдались через пять недель терапии со стойким уменьшением поражений на протяжении всего процесса, в отличие от контролируемых групп плацебо.

Таблица 1
Действующие клинические рекомендации по детским гемангиомам в разных странах
Table 1
Current clinical guideline for infantile hemangiomas in different countries

	Показания	Доза перорального пропранолола	Курс лечения
Америка (2019)	ИГ, которые могут привести к необратимым рубцам, обезображиванию, дисфункции органов и изъязвлениям	От 2 до 3 мг/кг/сут	От 6 до 12 месяцев
Европа (2015)	Обструктивные гемангиомы, изъязвленные гемангиомы и большие гемангиомы лица	Начальная доза – 1 мг/кг/сут, постепенно увеличивая до 2–3 мг/кг/сут	6 месяцев
Австралия (2017)	Угрожающие жизни ИГ, изъязвленные гемангиомы и гемангиомы со значительным риском психосоциального воздействия	Начальная доза – 1,0 мг/кг/сут, терапевтическая доза – 2 мг/кг/сут, разделенная на два приема	От 3 до 24 месяцев
Япония (2020)	Опасные для жизни гемангиомы в фазе пролиферации, крупные гемангиомы лица, изъязвленные и геморрагические поражения	Начальная доза – 0,7–1,0 мг/кг/сут, терапевтическая доза – 2–3 мг/кг/сут, разделенная на три приема с интервалом не менее 3 дней	12 месяцев

В проспективном когортном исследовании 50% из всех 188 новорожденных, получавших пероральный пропранолол в дозе 2 мг/кг/день в течение средней продолжительности 8 месяцев, получили идеальный ответ с уменьшением поражения более 70%. Только у 20% младенцев наблюдался менее удовлетворительный результат – уменьшение размера поражения менее чем на 30%. В этом исследовании установлена решающая взаимосвязь между ранним лечением и повышением эффективности лечения: 45% имели плохие ответы, когда вмешательство было начато в возрасте 18–27 месяцев, и только 7% имели плохую реакцию, когда лечение продолжалось в возрасте от 0 до 2 месяцев [17].

При системном лечении ИГ пропранололом побочными эффектами могут быть брадикардия, гипотензия, гипогликемия, гиперкалиемия и бронхоспазм [18]. Также при длительном лечении пропранололом возможны нарушения сна и задержка моторного развития, что связывают с его способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и возможным воздействием на центральную нервную систему [19, 20]. В метаанализе 2011 года было изучено шесть исследований в общей сложности с участием 154 пациентов и было обнаружено, что общая частота нежелательных явлений составляет 18%, при этом наиболее распространенными осложнениями являются гипотензия и сонливость. Побочные эффекты наиболее выражены у пациентов в возрасте до 3 месяцев. Протоколы лечения для обеспечения максимальной безопасности пациентов продолжают развиваться, но большинство врачей, назначающих пропранолол пациентам в возрасте до 3 месяцев, рекомендуют контролировать артериальное давление и частоту сердечных сокращений в начале лечения и кормить не реже, чем каждые 3–4 часа, чтобы свести к минимуму риск гипогликемии [2]. В клиническом исследовании, посвященном сравнению перорального пропранолола в дозе 3 мг/кг/сут и 1% пропранолола для местного применения три раза в день, лучшие результаты наблюдались в группе перорального пропранолола [21].

Чижевская И.Д. с соавторами изучили эффективность и безопасность применения пропранолола при лечении детей первого года жизни с гемангиомами челюстно-лицевой области. На базе отделения челюстно-лицевой хирургии УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска за период с 2013 по 2014 г. авторами было обследовано и пролечено 234 ребенка с гемангиомами челюстно-лицевой области. Из них 49,6% (116 человек) составили девочки и 50,4% (118 человек) мальчики. Лечение пациентов пропранололом проводили под наблюдением врача-кардиолога. Для лечения использовали пропранолол перорально согласно разработанному и утвержденному в клинике протоколу. Во всех клинических случаях констатировано уменьшение размеров и объема сосудистого образования уже в первые недели от начала терапии. Из побочных эффектов была отмечена склонность к брадикардии, других неблагоприятных влияний пропранолола зарегистрировано не было. Ни в одном случае не было необходимости прерывать лечение пропранололом [22].

Хотя краткосрочные побочные эффекты перорального пропранолола широко изучены, системных исследований его основного воздействия на когнитивные функции не проводилось. Пропранолол липофилен и легко проникает через гематоэнцефалический барьер головного мозга, что позволяет ему оказывать влияние на центральную нервную систему. На сегодняшний день недостаточно опубликованных статей для анализа долгосрочных эффектов на ЦНС, таких как когнитивный уровень, память, сон, эмоции и так далее. Согласно небольшому исследованию «случай –

контроль», в котором приняли участие 82 ребенка с ИГ, у них не было выявлено глубоких различий в двигательных функциях, общении, социальных способностях и физическом развитии между группой пропранолола и группой плацебо в возрасте четырех лет. Но вышеупомянутое исследование ограничено своим небольшим масштабом и единственными результатами в возрасте четырех лет. Напротив, исследования функции ЦНС взрослых, получавших пропранолол, обнаружили различия в памяти, эмоциях, сне и психическом статусе между группой пропранолола и группой плацебо. Различия в побочных эффектах пропранолола у детей и взрослых могут быть связаны с нервной пластичностью младенцев [23].

Фармацевтической компанией Pierre Fabre (Франция) разработано и производится с 2014 года лекарственное средство на основе пропранолола гидрохлорида для лечения гемангиом – Hemangiол (Гемангиол), в форме раствора для перорального приема 3,75 мг/мл. Это первый и единственный препарат (в отличие от кортикостероидов, интерферона, винкристина и др. видов лечения), не являющийся препаратом, применяемым off-label для лечения детей с ИГ в странах Западной Европы и Соединенных Штатах Америки, Российской Федерации (зарегистрирован в РФ впервые в ноябре 2015 г., последняя регистрация в июле 2021 года действует до 2026 года). Помимо Российской Федерации данный препарат зарегистрирован в Казахстане, Греции, Испании, Голландии, США, Австрии, однако в Республике Беларусь данное лекарственное средство не зарегистрировано. Длительность лечения 6 месяцев (согласно инструкции по медицинскому применению). Появление этого препарата облегчило использование пропранолола в детской практике, так как раствор более удобная лекарственная форма для детей и его легче дозировать. Но проблема системных побочных эффектов осталась.

Согласно официально утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата Гемангиол, размещенной на сайте реестра лекарственных средств Российской Федерации, в клинических исследованиях пролиферативной детской гемангиомы наиболее частыми побочными реакциями у детей, получавших Гемангиол, были нарушения сна (16,7%), обострение инфекций дыхательных путей, таких как бронхит и бронхолит, связанные с кашлем и лихорадкой, диарея (16,5%) и рвота (11,5%).

Пропранолол является препаратом первой линии при ИГ с очевидными нежелательными явлениями. Очень важно разработать новый биоматериал, биоактивные молекулы или другой идеальный путь для достижения минимальной эффективной лечебной концентрации, точной доставки лекарств и устранения побочных эффектов. Разногласия по «золотому стандарту» лечения не закончились консенсусом. Этот статус обусловлен отсутствием крупных РКИ и лишь несколькими небольшими исследованиями, большинство из которых представляют собой когортные исследования и метаанализ без единых критериев для измерения клинических проблем. Поэтому на сегодняшний день перспективным направлением является локальное использование пропранолола. Однако ни в одной стране не зарегистрировано наружных лекарственных форм пропранолола.

Price A. с соавторами проанализировали литературные источники по местному применению пропранолола с целью лечения ИГ [24]. Авторы проанализировали четыре базы данных на предмет оригинальных статей. Всего ими было найдено 12 статей в период с 2012 года по март 2017 года, включающих 597 пациентов и 632 гемангиомы. Данные об этих исследованиях приведены в табл. 2.



Таблица 2
Литературные данные по местному применению пропранолола для лечения ИГ
Table 2
Literature data on the topical use of propranolol for the treatment of IH

Исследова- ние	% про- праноло- ла, ЛФ	Доза	Частота примене- ния	Курс лечения	% пораж. с улучшением	% пораж. с хорош. и отличным откликом
Kunzi-Rapp, 2012 [25]	1% мазь	Тонкий слой – около 15 мкг пропранолола / см ²	2 раза в день	До 16,5 месяца	91% (n=59/65)	Не специфично
Wang et al., 2012 [26]	3% гель	Не специфично	3 раза в день	1–10 месяцев	92% (n=47/51)	57% (n=29/51)
Xu et al., 2012 [27]	1% мазь	В зависимости от размера по- ражения	3 раза в день	5–59 недель, среднее – 21 неделя	90% (n=25/28)	57% (n=16/28)
Bonifasi et al., 2013 [28]	1% крем	Максимальная дневная доза не более 2 мг/кг	2 раза в день	4–6 месяцев	81% (n=48/59)	42% (n=26/59)
Zaher et al., 2013 [29]	1% мазь	Не специфично	2 раза в день	5–10 меся- цев, среднее 7,5 месяца	67% (n=10/15)	53% (n=8/15)
Kovačević et al., 2014 [30]	1% крем	Не специфично	2 раза в день	10 месяцев	100% (n=8/8)	75% (n=6/8)
Schneider et al., 2014 [31]	1% гель	Слой 1–2 см под окклюзивной повязкой в тече- ние 2 часов	2 раза в день	12 недель	99% (n=147/148)	Не специфично
Chen et al., 2015 [32]	0,5% нано- гидрогель	2 мл/см ²	3 раза в день	2 недели – 11 месяцев	86% (n=43/50)	86% (n=43/50)
Tang et al., 2012 [33]	3% гель	Не специфично	3 раза в день	3 месяца	82% (n=27/33)	42% (n=14/33)
Zhou et al., 2014 [34]	2,5% гель, 5,0% гель	2 мг/см ² для 2,5% геля или 4 мг/см ² для 5,0% геля	2 раза в день	2 недели	2,5% гель: 100% (n=15/15) 5,0% гель: 93% (n=14/15)	2,5% гель: 60% (n=9/15) 5,0% гель: 73% (n=11/15)
Mashiah et al., 2017 [35]	4% гель	По размеру поражения на 5 см 2–6 мг про- пранолола	2 раза в день	3–16 месяцев (в среднем 8 месяцев)	83% (n=62/75)	57% (n=43/75)
Wang et al., 2017 [36]	2% крем	Не специфично	3 раза в день	До исчезно- вания по- ражения или 8 месяцев	95% (n=38/40)	58% (n=23/40)

Использовали кремы, мази и гели пропранолола, которые готовили местные фармацевтические лаборатории, так как зарегистрированных лекарственных форм пропранолола для наружного применения не существует. Концентрация пропранолола колебалась от 0,5% до 5%. Длительность лечения составляла от двух недель

до 16,5 месяца. В целом 90% поражений улучшались после начала местного применения. Хороший или отличный ответ принимали как уменьшение размера не менее чем на 50% и наблюдали в 59% поражений. При более раннем начале лечения (до 3 месяцев) наблюдали лучшие результаты. О системных побочных эффектах не сообщалось. Незначительные местные реакции наблюдались у 1,3% пациентов. Пропранолол для местного применения более безопасен, чем пропранолол для приема внутрь, хотя и менее эффективен [24].

Kaschiwagura et al. готовили 1%, 3% и 5% кремы и гели пропранолола, в исследованиях *in vitro* доказали, что кремы имеют лучшую проницаемость. Испытывали 1% и 3% крем на трех девочках, лечение длилось 5 месяцев, 10 месяцев и 12 месяцев, наблюдали значительное уменьшение размеров и интенсивности окраски гемангиом [37].

Nagata et al. провели перспективное клиническое исследование 5% крема пропранолола для лечения 8 пациентов (в период с июня 2019 года по октябрь 2020 года). Лечение длилось 24 недели, все гемангиомы уменьшились в размерах, авторы делают вывод о том, что местное использование пропранолола эффективно для лечения небольших поверхностных гемангиом, расположенных в косметически проблемных зонах [38].

Radula et al. экспериментально доказали, что липофильные основы (оливковое масло) не обеспечивают необходимое высвобождение пропранолола из мази, лучше использовать гидрофильные основы и готовить крем [39].

Кроме пропранолола в терапии гемангиом используют и другие β -адреноблокаторы, такие как атенолол и тимолол. Атенолол – это селективный β_1 -адреноблокатор, не влияющий на β_2 -адренорецепторы, поэтому отсутствует риск бронхоспазма или гипогликемии и потенциально опасных побочных эффектов при использовании пропранолола. При лечении атенололом также наблюдается снижение частоты нарушений сна по сравнению с пропранололом, что может быть связано с уменьшением прохождения через гематоэнцефалический барьер, обусловленного его гидрофильными свойствами. Наиболее частым побочным эффектом была легкая диарея, поражающая почти четверть пациентов.

Тимолол (офтальмологический β -адреноблокатор) безопасен и эффективен для лечения небольших, неосложненных поверхностных гемангиом. Yu et al. предлагают местный тимолол в качестве терапии первой линии при поверхностных гемангиомах, поскольку он показал эффективность, аналогичную пропранололу, с меньшим количеством системных нежелательных явлений. He et al. проанализировали лечение 0,5% тимололом для местного применения в течение 1 месяца и выявили, что наибольшие темпы регресса наблюдаются у гемангиом поверхностного типа, расположенных на туловище, при начале лечения через 5–6 мес. Однако из-за отсутствия контрольной группы было невозможно отличить эффекты лечения тимололом от естественной инволюции.

С другой стороны, Mannschreck et al. показали хороший терапевтический эффект пропранолола с последующим местным применением тимолола по сравнению с терапией только пропранололом. Комбинированная терапия имела более короткий курс, у пациентов не отмечалось побочных эффектов, рецидивов не наблюдалось. Авторы предполагают, что использование местного тимолола с системной терапией пропранололом может минимизировать потенциальные побочные эффекты

лечения за счет сокращения общего курса терапии. Метаанализ, проведенный Qiao et al. также подтвердил лучший результат комбинированного лечения по сравнению с лечением только пропранололом или тимололом. Ge et al., обнаружили, что пероральный пропранолол в сочетании с местным тимололом дает общий ответ 100%. Авторы полагают, что лечение следует начинать как можно раньше, в пролиферативной фазе ИГ, у детей младше 12 месяцев [1].

В Республике Беларусь зарегистрированы лишь пероральные лекарственные формы пропранолола в виде таблеток под торговым наименованием Анаприлин, что существенно затрудняет лечение гемангиом. На сегодняшний день в Республике Беларусь для лечения инфантильных гемангиом в большинстве случаев врачи назначают тимолол в виде глазных капель, который рекомендуется распылять на поверхность гемангиом, что достаточно затруднительно. Кроме того, данный препарат эффективен для лечения только небольших, неосложненных поверхностных гемангиом и является препаратом off-label.

Пропранолол применяется для лечения ИГ во всем мире уже более десяти лет. На сегодняшний день пероральный пропранолол является препаратом первой линии при ИГ. Проведено более 14 исследований местного использования пропранолола. Доказано, что липофильные основы не обеспечивают необходимое высвобождение пропранолола из мазей, лучше использовать гидрофильные основы или готовить крем. Исследовали кремы и гели с концентрацией действующего вещества от 0,5 до 5%. Установлено, что пропранолол для местного применения более безопасен, чем пропранолол для приема внутрь, хотя и менее эффективен.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kowalska M., Dębek W., Matuszczak E. et al. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. *J Clin Med.* 2021;10(20):12. doi: 10.3390/jcm10204631.
2. Rosbe K. Infantile hemangiomas: from pathogenesis to clinical features. *Research and Reports in Neonatology.* 2012;12(5):55–64. doi: 10.2147/RRN.S25322.
3. Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2649–2651. doi: 10.1056/NEJMco708819.
4. Solman L., Murabit A., Gnarr M. et al. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1132–1136. doi: 10.1136/archdischild-2014-306514.
5. Kaneko T., Sasaki S., Baba N. et al. Efficacy and safety of oral propranolol for infantile hemangioma in Japan. *Pediatr Int.* 2017;59(8):869–877. doi: 10.1111/ped.13318.
6. Kotlukova N., Osmanov I., Konstantinova N. et al. Modern Approach and Successful Experience of Conservative Treatment of Infantile Hemangiomas with Non-Selective Beta-Blocker Propranolol. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2019;27:594–597. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-si1-594-597. (in Russian)
7. Polyayev Y., Kotlukova N., Postnikov S. et al. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. *Ped Surg.* 2013;6:35–37. (in Russian)
8. Lamy S., Lachambre M.P., Lord-Dufour S. et al. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol.* 2010;53(5–6):200–208. doi: 10.1016/j.vph.2010.08.002.
9. Causse S., Aubert H., Saint-Jean M. et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):125–9. doi: 10.1111/bjd.12417.
10. Price C.J., Lattouf C., Baum B. et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol.* 2011;147(12):1371–1376. doi: 10.1001/archdermatol.2011.203.
11. Hoeger P.H., Harper J.J., Baselga E. et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174(7):855–865. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0.
12. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J. et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1):1–28. doi: 10.1542/peds.2018-3475
13. Smithson S.L., Rademaker M., Adams S. et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol.* 2017;58(2):155–159. doi: 10.1111/ajd.12600.
14. Mimura H., Akita S., Fujino A. et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* 2020;38(4):287–342. doi: 10.1007/s11604-019-00885-5.
15. Baselga Torres E., Bernabeu Wittel J., van Esso Arbolave D.L. et al. Spanish consensus on infantile haemangioma. *An Pediatr.* 2016;85(5):256–265. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.10.004. (in Spanish)
16. Hermans D.J., Bauland C.G., Zweegers J., van Beynum I.M., et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):837–843. doi: 10.1111/bjd.12189.

17. Phillips R.J., Penington A.J., Bekhor P.S. Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(10):902–906. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02521.x.
18. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128–140. doi: 10.1542/peds.2012-1691.
19. Bernabeu-Wittel J., Narváez-Moreno B., de la Torre-García J.M. et al. Oral Nadolol for Children with Infantile Hemangiomas and Sleep Disturbances with Oral Propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(6):853–857. doi: 10.1111/pde.12686.
20. Langley A., Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):13–23. doi: 10.1111/bjd.13379.
21. Ovadia S.A., Landy D.C., Cohen E.R. et al. Local administration of beta-blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg*. 2015;74(2):256–262. doi: 10.1097/SAP.0000000000000390.
22. Chizhevskaya I., Korsak A., Lapkovsky V. et al. Non-invasive method of treatment of congenital hemangiomas of the maxillofacial region in children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2015;3:160–166. (in Russian)
23. Moyakine A.V., Kerstjens J.M., Spillekom-van Kouil S. Propranolol treatment of infantile hemangioma (IH) is not associated with developmental risk or growth impairment at age 4 years. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):59–63 e51. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1218.
24. Price A., Rai S., Mcleod R.W.J. et al. Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2083–2089. doi: 10.1111/jdv.14963.
25. Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(2):154–159. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01615.x.
26. Wang L., Xia Y., Zhai Y. et al. Topical propranolol hydrochloride gel for superficial infantile hemangiomas. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2012;32(6):923–926. doi: 10.1007/s11596-012-1059-6.
27. Xu G., Lv R., Zhao Z. et al. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1210–1213. doi: 10.1016/j.jaad.2012.03.009.
28. Bonifazi E., Milano A., Colonna V. et al. Evaluation of safety and efficacy of a galenic preparation of 1% propranolol in 89 cases of cutaneous infantile hemangioma. *Eur. J. Pediatr. Dermatol*. 2013;23(2):93–104.
29. Zaher H., Rasheed H., Esmat S. et al. Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial. *Eur J Dermatol*. 2013;23(5):646–652. doi: 10.1684/ejd.2013.2146.
30. Kovačević M., Lukinović Škudar V., Maričić G. et al. Topical propranolol cream in treatment of superficial infantile hemangiomas: a literature review and 4 years of clinical experience. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2014;23(4):75–78. doi: 10.15570/actaapa.2014.18.
31. Schneider M., Reimer A., Cremer H. et al. Topical treatment with propranolol gel as a supplement to the existing treatment of hemangiomas. *World J Pediatr*. 2014;10(4):313–317. doi: 10.1007/s12519-014-0509-6.
32. Chen Z.G., Zheng J.W., Yuan M.L. et al. A novel topical nano-propranolol for treatment of infantile hemangiomas. *Nanomedicine*. 2015;11(5):1109–1115. doi: 10.1016/j.nano.2015.02.015.
33. Tang Y.J., Zhang Z.Z., Chen S.Q. et al. Effect of topical propranolol gel on plasma renin, angiotensin II and vascular endothelial growth factor in superficial infantile hemangiomas. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2015;35(5):759–762. doi: 10.1007/s11596-015-1503-5.
34. Zhou W., He S., Yang Y. et al. Formulation, characterization and clinical evaluation of propranolol hydrochloride gel for transdermal treatment of superficial infantile hemangioma. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(7):1109–1119. doi: 10.3109/03639045.2014.931968.
35. Mashiah J., Kutz A., Rabia S.H. et al. Assessment of the effectiveness of topical propranolol 4% gel for infantile hemangiomas. *Int J Dermatol*. 2017;56(2):148–153. doi: 10.1111/ijd.13517.
36. Wang Y., Zhang X., Yang Y. et al. Efficacy and Safety of 2% Topical Propranolol Cream for the Treatment of Proliferating Infantile Strawberry Hemangiomas. *Indian J Pediatr*. 2017;84(6):425–429. doi: 10.1007/s12098-017-2303-7.
37. Kashiwagura Y., Hakamata A., Shirai M. et al. Topical Formulations of Propranolol for Infantile Hemangiomas: Characteristics of Formulations and Three Cases of Infants Administered Topical Propranolol Cream. *Chem Pharm Bull*. 2022;70(4):277–282. doi: 10.1248/cpb.c21-00997.
38. Nagata E., Kashiwagura Y., Okada E. et al. Efficacy and safety of propranolol cream in infantile hemangioma: A prospective pilot study. *J Pharmacol Sci*. 2022;149(2):60–65. doi: 10.1016/j.jpshs.2022.03.004.
39. Padula C., Nicoli S., Pescina S. et al. The Influence of Formulation and Excipients on Propranolol Skin Permeation and Retention. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1–7. doi: 10.1155/2018/1281673.

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.3.001>
УДК 616.28-008.14:616.1]-06-052



Саливончик Е.И.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Нейросенсорная тугоухость у коморбидного пациента с сердечно-сосудистой патологией: на пути к персонификации

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 06.05.2024

Принята: 10.06.2024

Контакты: helensalivonchik@yahoo.com

Резюме

Нейросенсорная тугоухость (НСТ) у коморбидного пациента с сердечно-сосудистой патологией – ситуация, требующая особого внимания ввиду важности этиопатогенетических аспектов заболевания. Применение унифицированных стандартов лечения требует персонифицированного подхода в связи с имеющейся у коморбидного пациента полипрагмазией, взаимодействием применяемых препаратов и риском развития побочных эффектов, в том числе кардиотоксических. Предпочтение отдают лекарственным средствам, этиопатогенетически обоснованным, клинически эффективным и безопасным, к которым следует отнести винпоцетин. Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия – важные управляемые и предотвратимые факторы риска развития НСТ, коррекция основных показателей которых не только влияет на результаты лечения острой НСТ, но и профилактирует прогрессирование хронической НСТ. Персонифицированный подход в лечении НСТ у коморбидного пациента кардиологического профиля является важным гарантом успешного лечения слуховой проблемы и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, коморбидный пациент, сердечно-сосудистая патология, персонифицированный подход

Salivonchik E.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Sensorineural Hearing Loss in a Comorbid Patient with Cardiovascular Pathology: Towards Personification

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 06.05.2024

Accepted: 10.06.2024

Contacts: helensalivonchik@yahoo.com

Abstract

Sensorineural hearing loss (SNHL) in a comorbid patient with cardiovascular pathology is a situation that requires special attention due to the importance of the etiopathogenetic aspects of the disease. The use of unified standards of treatment requires a personalized approach due to the polypharmacy present in the comorbid patient, the interaction of the drugs used and the risk of developing side effects, including cardiotoxic ones. Preference is given to drugs that are etiopathogenetically substantiated, clinically effective and safe, which include vinpocetine. Arterial hypertension and hypercholesterolemia are important manageable and preventable risk factors for the development of SNHL, the correction of the main indicators of which affects both the results of treatment of acute and prevents the progression of chronic SNHL. A personalized approach to the treatment of SNHL in a comorbid cardiac patient is an important guarantee of successful treatment of an auditory problem and the prevention of cardiovascular complications.

Keywords: sensorineural hearing loss, comorbid patient, cardiovascular pathology, personalized approach

■ ВВЕДЕНИЕ

Лечение коморбидного пациента является актуальной проблемой последнего десятилетия, которая приобрела социально-экономическую значимость, обусловленную экономическими затратами здравоохранения на ведение таких пациентов, высокой инвалидизацией и смертностью, сложностями диагностики и лечения. В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения количество коморбидных пациентов с каждым годом увеличивается [1].

Около 80% лиц старшего поколения страдают множественной хронической патологией, среди которой потеря слуха является наиболее распространенной [2].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число людей, страдающих нарушением слуха, к 2050 г. значительно возрастет и достигнет более 900 млн человек. Изменение слуховой функции наблюдается в 24% случаев у людей возраста старше 40 лет, в 33% – у людей возраста от 60 лет, в 66% случаев – в возрастной группе от 70 лет. По данным исследований, 2/3 взрослого населения старше 70 лет имеют клинически значимые нарушения слуха, которые влияют на ежедневное общение [2, 3].

Нейросенсорная тугоухость (НСТ) – полиэтиологичное патологическое состояние, которое может быть как самостоятельным заболеванием, так и вторичным проявлением коморбидной патологии [3].

Диагностика и лечение тугоухости у коморбидных пациентов могут быть затруднены в связи со стертым течением заболевания, наличием двух и более одновременно протекающих коморбидных заболеваний, приемом большого числа лекарственных средств, взаимодействующих между собой и повышающих риск развития побочных эффектов, низкой мотивированностью и комплаентностью к лечению [4–6].

Разработка персонифицированных, эффективных и безопасных подходов к лечению НСТ у пациентов с коморбидной патологией является актуальной задачей [7, 8].

Коморбидная патология как предиктор нейросенсорной тугоухости

Коморбидный пациент – пациент, имеющий два и более хронических заболевания, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них.

Число коморбидных заболеваний у пациента существенно повышается с возрастом. Так, если до 19 лет коморбидные заболевания встречаются лишь у 10% пациентов, то в возрасте старше 80 лет коморбидные заболевания отмечаются практически у 80% из них [1].

Следует обратить внимание на то, что распространенность коморбидности значительно увеличивается после 65 лет [9].

В структуре коморбидности могут присутствовать различные заболевания. В клинике внутренних болезней лидируют артериальная гипертензия (АГ) – 80,0%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 78,8%, болезни органов дыхания – 80,0%, болезни мочевыделительной системы – 78,0%, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – 69,0% и др. [1].

По данным литературы, 65–90% пациентов в реальной медицинской практике характеризуются сочетанием двух и более сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и состояний, то есть сердечно-сосудистой коморбидностью [9].

Наиболее распространенными и социально значимыми из них являются АГ, гиперхолестеринемия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП). Также необходимо учитывать наличие сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ССЗ, так как они во многом определяют риск сердечно-сосудистых осложнений и выбор медикаментозной терапии [9].

Наиболее частые комбинации при наличии 2 и 3 заболеваний представлены в таблице.

Сердечно-сосудистые заболевания и сформированные на их фоне нарушения кровообращения головного мозга являются одним из этиологических факторов, способствующих возникновению нейросенсорной тугоухости среди взрослого населения [11–13].

При сосудистой этиологии НСТ изменения слуха возникают преимущественно на фоне вертебрально-базилярной недостаточности различной этиологии, так как кровообращение внутреннего уха и кохлеовестибулярного нерва осуществляется лабиринтной артерией, одной из конечных ветвей вертебрально-базилярного бассейна [3].

Наиболее частые сочетания при наличии 2 и 3 ССЗ/состояний у пациентов в возрасте ≥65 лет [10]
The most frequent combinations in the presence of 2 and 3 CVD/conditions in patients aged ≥65 years [10]

Два заболевания/состояния	Частота, %
АГ + гиперлипидемия	57,2
АГ + ИБС	36,8
АГ + диабет	32,7
ИБС + гиперлипидемия	31,3
Три заболевания/состояния	Частота, %
АГ + ИБС + гиперлипидемия	35,8
АГ + гиперлипидемия + диабет	31,7
АГ + диабет + ИБС	21,5

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

При этом необходимо отметить, что внутренняя слуховая артерия – единственная артерия, снабжающая внутреннее ухо кровью, представляет собой сравнительно длинный и тонкий сосуд и не имеет анастомозов с другими сосудами. При этих условиях в артерии легче возникают как функциональные сдвиги, так и склеротические изменения [12].

Есть множество литературных источников, посвященных изучению состояния органа слуха у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13].

По данным ВОЗ, среди причин неинфекционных заболеваний лидируют АГ и дислипидемия. Сочетание повышенного систолического артериального давления (САД) и гиперлипидемии показало увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений более чем в 10 раз [14].

Выявлена связь между уровнем САД, концентрацией холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови и риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, что определяло около 70% их атрибутивного риска развития [15].

Повышение АД является причиной как атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), таких как ИБС, цереброваскулярная болезнь, заболевания артерий нижних конечностей, так и заболеваний сердца, не связанных с атеросклерозом (сердечная недостаточность (СН), ХБП и ФП).

Также АГ в 17–19% случаев является причиной развития НСТ. При АГ вероятность возникновения тугоухости зависит от длительности заболевания, частоты гипертонических кризов и своевременного и адекватного их купирования. При каждом повышении артериального давления слух может снижаться в среднем на 12–17 дБ. Стенка лабиринтной артерии, питающей внутреннее ухо, состоит из гладкой мускулатуры. Таким образом, кровоснабжение улитки зависит как от АД, так и от состояния мозгового кровообращения. Сосудистые изменения, происходящие при АГ, могут проявляться в виде гидропса лабиринта, сосудистого спазма, внутрилабиринтного кровоизлияния, что впоследствии приводит к вторичному поражению улитки. При внутримозговых кровоизлияниях на фоне АГ происходит атрофия волокон слухового нерва в области основного завитка улитки. Также при АГ возможно ретролабиринтное поражение слухового нерва, развитие корковой тугоухости [16–19].

При ИБС в основе возникновения НСТ лежат расстройства центральной и периферической гемодинамики, возникающие как на фоне самого заболевания, так и обусловленные приемом кардиотропных препаратов [11, 32].

В настоящее время в кардиологии при лечении ИБС, стенокардии широко используют β -адреноблокаторы, нитраты и антагонисты кальция. Первые две группы препаратов используются для базисной терапии ИБС. Нитраты (нитроглицерин и его производные) в основном применяются для профилактики и купирования приступов ИБС, стенокардии. Известно, что нитраты обладают способностью к кумуляции в организме и могут вызывать явления венозного застоя, в том числе в вертебробазиллярном бассейне мозгового кровообращения, что может повлиять на состояние слухового анализатора [20]. Так, проведенные исследования указывают на то, что у лиц с ИБС, стенокардией функционального класса (ФК) I–IV на фоне терапии антиангинальными препаратами из группы нитратов ранней и наиболее часто выявляемой из всех жалоб является чувство заложенности уха различной степени выраженности. Также у пациентов с ИБС, стенокардией ФК I–IV на фоне терапии антиангинальными препаратами из группы нитратов выявлено нарушение слуха по типу звуковосприятия, обусловленное преимущественным поражением периферического отдела слухового анализатора [20–22].

Отмечено, что острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) сопровождается субъективно мало ощутимым снижением слуха центрального генеза. Однако на фоне перепадов АД и гиперкоагуляции крови в течение первых 3 суток может наблюдаться двусторонняя НСТ центрального генеза, преимущественно III–IV степени, которая является прогностическим признаком неблагоприятного исхода ОНМК [16, 23].

Дегенеративные заболевания шейного отдела позвоночника (ШОП) приводят к развитию вертебробазиллярной недостаточности и, как следствие, к нарушению звуковосприятия, что свидетельствует о недостаточных компенсаторных возможностях сонных артерий и других систем коллатералей и приводит к более глубоким изменениям в соответствующих структурах головного мозга [24–27].

Проведены исследования, посвященные взаимосвязи атеросклероза сонной артерии и изменений в слуховом анализаторе. Отмечая частоту связей и риск возникновения сочетанной патологии, авторы указывают на высокую частоту неблагоприятных результатов восстановления слуховой функции [28].

Следует отметить, что наличие целого ряда видов коморбидной патологии имеет немаловажное значение в возникновении НСТ. Так, при острой и хронической почечной недостаточности (ОПН/ХПН) внезапность наступления тугоухости объясняют кровоизлиянием в лабиринт и развитием интоксикации азотистыми шлаками [29].

При ацидозе гипоксия и кислородное голодание тканей отрицательно сказываются на состоянии нервных тканей. При СД в качестве патогенетического фактора выступает образование липидно-белковых комплексов в базальной мембране улитки [30, 31].

Нарушения гемостаза, реологических свойств крови и липидного спектра крови, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов, также являются пусковыми механизмами в развитии НСТ [16, 32–34].

Опубликованы исследования, результаты которых указывают на нарушение обмена липидов у большей части пациентов с НСТ: увеличение уровня триглицеридов,

липопротеинов низкой плотности, коэффициент атерогенности превышал нормальные значения в 2,4 раза [35, 36].

Следует отметить, что новую коронавирусную инфекцию COVID-19, учитывая все возможные ее внелегочные проявления, условно можно рассматривать как модель коморбидности. Такие состояния, как нарушение свертываемости крови, дисфункция миокарда и аритмия, острый коронарный синдром, острая почечная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства, гепатоцеллюлярные повреждения, гипергликемия и кетоацидоз, цереброваскулярные заболевания, которые приводят к нарушению мозговой и периферической микроциркуляции, могут быть причиной развития как раннего, так и позднего симптома заболевания – внезапной или острой НСТ [37–40]. В развитии НСТ как клинического симптома COVID-19 также реализуется сосудистый компонент патогенеза, обусловленный как нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, так и повреждением эндотелиальных клеток и тромбовоспалением [41–43].

Таким образом, в основе патогенеза НСТ любой этиологии, а в большей степени сосудистой, лежит реализация сосудистого компонента, вследствие чего происходит нарушение микроциркуляции внутреннего уха (ишемия, расстройство кровообращения, гибель чувствительных клеток слухового анализатора) [12, 16, 44].

Нейросенсорная тугоухость, методы диагностики у коморбидного пациента

НСТ – форма снижения слуха, при которой поражается какой-либо из участков звуковоспринимающего отдела слухового анализатора, начиная от сенсорных клеток внутреннего уха и заканчивая корковым представительством в височной доле коры головного мозга [12].

Снижение слуха, субъективный ушной шум, головокружение – основные клинические симптомы, характеризующие НСТ и требующие внимания не только со стороны врача-оториноларинголога, но и со стороны других специалистов амбулаторно-поликлинического звена, сталкивающихся с оказанием медицинской помощи пациенту (невролог, врач общей практики, терапевт, кардиолог и др.) [45, 46].

Необходимо иметь в виду, что субъективный ушной шум при нормальном слухе и аудиометрии может быть предвестником НСТ [12].

Острая нейросенсорная тугоухость сопровождается развитием периферической вестибулопатии в 22,3% случаев. Наличие периферической вестибулопатии при НСТ является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении восстановления порогов слуха. Чем больше степень повреждения вестибулярных рецепторов, тем менее благоприятного исхода лечения НСТ в отношении слуха следует ожидать [12].

По возникновению и длительности течения заболевания выделяют следующие виды НСТ:

- внезапную (снижение слуха развивается в срок до 12 часов);
- острую (снижение слуха развивается в течение 1–3 суток и сохраняется до 1 месяца);
- подострую (снижение слуха сохраняется в срок 1–3 месяца);
- хроническую (снижение слуха сохраняется более 3 месяцев и может быть стабильным, прогрессирующим и флюктуирующим) [12, 47, 48].

Диагностика НСТ выполняется в соответствии с утвержденными стандартами, которые включают приведенные далее обследования [46, 49]:

1. Обязательные:
 - клинические методы исследования (анамнез, осмотр врача-оториноларинголога);
 - акуметрия.
2. Дополнительные (по показаниям):
 - аудиометрия тональная;
 - импедансометрия;
 - консультация: врача-сурдолога, врача-офтальмолога (глазное дно), врача-невролога, врача-отоневролога;
 - КТ височных костей;
 - МРТ головного мозга;
 - регистрация ОАЭ;
 - регистрация КСВП.

НСТ является лишь верхушкой айсберга имеющейся коморбидной патологии пациента. Такие клинические симптомы, как субъективный ушной шум и головокружение, могут быть не только симптомами НСТ, но и первыми признаками имеющихся коморбидных заболеваний и требуют дальнейшего обследования пациента с целью выявления основных этиопатогенетических аспектов развития НСТ.

Измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД), выполнение электрокардиографии (ЭКГ) и холтеровское мониторирование ЭКГ позволяют заподозрить сердечно-сосудистую патологию у пациента.

Рентгенография шейного отдела позвоночника в функциональных положениях (при выполнении специальных упражнений и смещении при этом центра тяжести) проводится для более глубокой оценки состояния позвоночного столба и его функциональных возможностей. Это позволяет более точно поставить диагноз и оценить степень тяжести патологических изменений, приводящих к развитию вертебробазиллярной недостаточности [16].

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) выявляет проходимость артерий и вен, наличие врожденных и приобретенных аномалий сосудов шеи, состояние сосудистой стенки и просвета сосуда (ее толщина, однородность, наличие тромбов, атеросклеротических бляшек, сужения или расширения просвета сосуда), интенсивность кровотока по магистральным артериям шеи, наличие нарушений кровоснабжения определенных отделов головного мозга [16].

Липидный спектр – данные показывают степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Проспективные исследования, рандомизированные исследования и менделевские рандомизированные исследования показали, что повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является причиной атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [50, 51].

Взгляд на НСТ как на междисциплинарную проблему, основанный на результатах исследований последних лет, может способствовать ранней диагностике и позволит добиться более высоких результатов в лечении и профилактике этой патологии [28, 51].

Лечение нейросенсорной тугоухости у коморбидного пациента

Лечение НСТ на протяжении последних десятилетий остается одной из наиболее актуальных проблем современной оториноларингологии и сурдологии. На сегодняшний день существуют утвержденные стандарты диагностики и лечения данной

патологии с учетом всех перечисленных выше факторов [47, 49]. Однако, несмотря на наличие многообразных методик лечения НСТ, проблема еще далека от решения.

На современном этапе НСТ, как полиэтиологичное заболевание, требует детального изучения с целью определения тактики его лечения с учетом особенностей этиопатогенеза и наличия той или иной коморбидной патологии [16].

Эффективность лечения НСТ сосудистого генеза зависит как от своевременности его начала, так и от правильного выбора лекарственных средств, направленных в первую очередь на устранение этиологического фактора [52–54].

Особое значение придается случаям острой и внезапной нейросенсорной тугоухости, поскольку именно при этих формах заболевания своевременная и адекватная помощь способствует улучшению и иногда даже восстановлению слуха. В противном случае в структурах слухового анализатора возникают необратимые нарушения, что приводит к развитию стойкой тугоухости или глухоте, что может повлечь за собой слухопротезирование и профессиональную непригодность в последующем. Точно так же известно, что необратимая потеря слуха пагубно сказывается на качестве жизни пострадавших пациентов [55, 56].

Первый этап лечения при острой нейросенсорной тугоухости – экстренная терапия с использованием препаратов дезинтоксикационных, улучшающих гемодинамику.

Второй этап – этиологическое и патогенетическое лечение.

Третий этап – долечивание пациента с применением индивидуально подобранной схемы лечения с учетом конкретной коморбидной патологии [3].

На сегодняшний день существуют утвержденные стандарты диагностики и лечения данной патологии. В этом аспекте следует рассмотреть клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население) в амбулаторных условиях» от 01.06.2017 № 49, согласно которому лечение НСТ (острое течение заболевания) включает следующее [49]:

- ингибиторы агрегации тромбоцитов (например: 2% раствор пентоксифиллина 5 мл на 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия в/в 5–7 дней);
- алкалоиды барвинка (например: винпоцетин 20 мг на 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия в/в 5–7 дней);
- глюкокортикостероиды (ГКС) (например: преднизолон 30 мг в/в 3–5 дней);
- витамины группы В (например: 5% раствор тиамина 1 мл внутримышечно ежедневно 10–20 дней, пиридоксин внутримышечно 1–5% раствор 0,06 г/сут – 2 недели);
- ГБО 5–10 сеансов;
- рефлексотерапия.

Глюкокортикостероиды. «Золотым стандартом» лечения НСТ на современном этапе считается патогенетическая системная стероидная терапия. Кроме доказанного выраженного противовоспалительного эффекта ГКС, предполагают возможное влияние стероидных гормонов на нормализацию электролитного баланса внутреннего уха и эндокохлеарного потенциала, а также увеличение интенсивности кохлеарного кровотока.

ГКС играют ключевую роль в лечении внезапной и острой НСТ. Согласно рекомендациям по клинической практике Американской академии отоларингологии – хирургии головы и шеи ГКС могут быть использованы в качестве начальной терапии

пациентов с НСТ в течение 2 недель после начала заболевания [55, 57, 58]. Назначение ГКС, причем в как можно более ранние сроки, позволяет добиться благоприятного исхода и улучшения (восстановления) слуха [59].

Несмотря на хорошие функциональные результаты, данный метод лечения сопровождается высоким риском развития побочных эффектов системного применения ГКС, таких как язвенная болезнь желудка, панкреатит, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, катаракта, гипергликемия, остеопороз и др. Применение ГКС приводит к увеличению резистентности к инсулину, суперинфицированию, повышению риска сердечно-сосудистых, тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Традиционное использование ГКС в лечении НСТ у коморбидного пациента может представлять риск увеличения тяжести заболевания [60, 61].

Однако ГКС при НСТ можно вводить не только перорально, внутривенно или внутримышечно с получением системного эффекта, но и интратимпанальным (ИТ) путем. ИТ-введение ГКС не вызывает системных побочных эффектов по сравнению с парентеральным введением [52].

Поскольку имеются противоречивые сведения о побочных реакциях на кортикостероиды, введение ИТ является предпочтительным вариантом использования данной группы препаратов у коморбидного пациента [16, 62].

Применение ингибиторов агрегации тромбоцитов. Например, применяется 2% раствор пентоксифиллина 5 мл на 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия в/в 5–7 дней. Пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови и снижает ее вязкость, оказывает антитромботическое действие, уменьшает общее периферическое сопротивление и расширяет коронарные сосуды. Лечение приводит к снижению симптоматики нарушений мозгового кровообращения. Применение препарата требует особого контроля для пациентов с тяжелыми сердечными аритмиями, с артериальной гипотонией, с выраженным атеросклерозом мозговых и коронарных сосудов, особенно при сопутствующей артериальной гипертензии и нарушениях сердечного ритма. У таких пациентов при приеме препарата возможны приступы стенокардии, аритмии и резкое повышение артериального давления [63, 64].

Витамины группы В. Например, 5% раствор тиамина 1 мл внутримышечно ежедневно 10–20 дней, пиридоксин внутримышечно 1–5% раствор 0,06 г/сут – 2 недели. Витамины группы В улучшают кровоснабжение, стимулируют регенерацию нервной ткани, улучшают проведение нервного импульса. Противопоказаны при АВ-блокаде II и III степени, CCCY, синдроме WPW, синдроме Адамса – Стокса, тяжелых формах сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, брадикардии [65].

Алкалоиды барвинка. Следует обратить внимание на группу алкалоидов барвинка, основным представителем которой является винпоцетин (Кавинтон).

Применение Кавинтона патогенетически обосновано при НСТ ввиду основных его эффектов. Кавинтон является нейротрофиком, антиоксидантом, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию, обладает антитромботическим действием, подавляет индукцию провоспалительных цитокинов (ФНО α , IL-1 β и макрофагальный белок воспаления), тормозит индукцию воспалительных медиаторов в гладкомышечных клетках сосудов, эндотелии, макрофагах и эпителии, уменьшает гиперплазию неоинтимы и пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов [39, 66, 67].

Отдельные побочные эффекты, такие как незначимые изменения артериального давления, расстройства сна и гастроинтестинальные симптомы, при лечении Кавинтоном встречаются менее чем в 1% случаев. Кавинтон не влияет на функцию печени и почек, на ферменты, метаболизирующие лекарственные вещества [68].

Парентеральная терапия Кавинтоном имеет свои преимущества в острый период заболевания, выполняется в условиях стационарного пребывания пациента после предварительного обследования согласно клиническому протоколу. Запрещено внутримышечное и внутривенное струйное введение препарата. Согласно инструкции по применению Кавинтон вводится путем медленной капельной инфузии, сам по себе не обладает каким-либо проаритмогенным действием. В международной литературе Кавинтон не относят к препаратам с проаритмогенным потенциалом [69].

При наличии у пациента синдрома удлинённого интервала QT или при одновременном приеме лекарственного средства, способствующего удлинению интервала QT, рекомендуется ЭКГ-контроль [68].

Таким образом, применение Кавинтона в лечении острой НСТ не только патогенетически обосновано ввиду основных его эффектов, но и может выступать как клинически эффективный и безопасный метод лечения.

Лечение хронической НСТ предполагает проведение курсов поддерживающей терапии по индивидуальным показаниям 1–2 раза в год с использованием таблетированных препаратов, улучшающих мозговой и лабиринтный кровоток, а также процессы тканевого и клеточного метаболизма, что отражено в клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население) в амбулаторных условиях» от 01.06.2017 № 49 [49], и включает следующие группы препаратов:

- синтетический аналог гистамина (например: бетагистина гидрохлорид по 16 мг 3 раза в сутки или 24 мг 2 раза в сутки 1 месяц) или
- алкалоиды барвинка (например: винпоцетин внутрь по 5–10 мг 3 раза в сутки 1 месяц);
- витамины группы В (например: 5% раствор тиамин по 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки 10–20 дней, раствор пиридоксина внутримышечно 0,06 г/сут 1 раз в сутки 2 недели).

Исходя из патогенеза развития НСТ у коморбидного пациента, преимущества в выборе лечения ввиду широкого спектра действия имеет также винпоцетин (Кавинтон), как представитель группы алкалоидов барвинка.

Пероральная терапия Кавинтоном не вызывает удлинения QT, что доказано доклиническими исследованиями, ЭКГ-контролем долгосрочных курсов лечения и ЭКГ-анализом более 13 тыс. пациентов [70–73].

В японском обзоре безопасности препарата сообщается, что из 8 тыс. пациентов в 1420 учреждениях здравоохранения, получавших пероральную терапию Кавинтоном, только у 1,56% отмечены побочные эффекты, но ни один из них не был жизнеугрожающим. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о том, что пероральная терапия Кавинтоном безопасна даже при длительном лечении без какого-либо риска аритмии [69, 74, 75].

Результаты ряда последних исследований показывают, что при длительном пероральном приеме Кавинтона оптимальным выбором является применение такой лекарственной формы данного препарата, как Кавинтон форте [76, 77].

Появление новой ородиспергируемой формы препарата Кавинтон Комфорте способствует повышению комплаентности и безопасности терапии пациентов с различными заболеваниями. Основными достоинствами рассматриваемой формы лекарственных препаратов являются высокая биодоступность и быстрое начало действия. При применении данной формы препарата отмечается наступление значительно более быстрого и прогнозируемого терапевтического эффекта [78]. Прием Кавинтона Комфорте наиболее предпочтителен при дисфагии, проблемах с приемом обычных таблеток и желатиновых капсул (тошнота и рвота при попытке проглатывания, нежелание глотать твердые лекарственные формы вследствие страха удушья), при когнитивных расстройствах, психоэмоциональных нарушениях, психических заболеваниях, а также у людей, ведущих активный образ жизни, путешественников и при ограниченном доступе к воде, которая необходима для приема таких лекарственных форм. Ородиспергируемые таблетки Кавинтон Комфорте – более удобная форма для применения, что может повысить приверженность пациентов к лечению [79].

Наряду с клинической эффективностью Кавинтон обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью, в том числе и кардиальной, что позволяет широко использовать препарат у пациентов пожилого возраста, в том числе и с сердечно-сосудистой коморбидной патологией [40, 80].

Следует отметить, что лечение хронической НСТ с точки зрения доказательной медицины требует своевременной коррекции нарушенной слуховой функции слуховыми аппаратами и имплантами.

Утвержденные стандарты диагностики и лечения НСТ представляют собой унифицированную схему.

Однако правильный подход к выбору лечебной тактики должен быть индивидуальным для каждого пациента и основываться на учете этиологии, патогенеза и длительности заболевания, а также наличия коморбидных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых.

Персонализированный подход к ведению пациентов является одним из приоритетных направлений современного здравоохранения [2, 3, 5, 6, 81].

Адекватная терапия коморбидных заболеваний определена как эффективный способ реабилитации слуха при патологии сердечно-сосудистой системы [19].

Ключевым аспектом выбора стратегии диагностики и лечения пациента с наличием факторов риска сердечно-сосудистой патологии, коморбидности является подход, связанный с оценкой риска вероятности сердечно-сосудистого заболевания и развития неблагоприятного прогноза по шкале SCORE [83]. Оценка риска проводится посредством анализа простых параметров: пола, систолического АД, уровня общего холестерина, наличия курения и возраста.

Учитывая высокий процент коморбидности у пациентов с возрастом, специалистами-оториноларингологами выдвинуто предложение об использовании шкалы SCORE в адаптированном варианте для расчета возможности развития НСТ и разработаны критерии риска развития данной патологии [36].

Особое внимание следует обратить на регистрацию у пациента высокого либо очень высокого риска неблагоприятного прогноза.

К очень высокому риску неблагоприятных исходов относят:

- документированное клинически сердечно-сосудистое заболевание или подтвержденное диагностическими тестами (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ),

острый коронарный синдром (ОКС), коронарная и другой локализации реваскуляризация, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, периферический атеросклероз), диагностическое документирование бляшки по данным коронароангиографии или ультразвукового исследования;

- сахарный диабет с повреждением органов-мишеней или значимыми факторами риска (курение, гиперхолестеринемия, АГ);
- тяжелое хроническое заболевание почек (СКФ <30 мл/мин);
- рассчитанный 10-летний риск SCORE $\geq 10\%$.

Данный факт указывает на необходимость адекватного и рационального лечения и предполагает дообследование ввиду наличия возможного патологического ремоделирования сосудов, их спазма и воспаления, а также высокой вероятности тромбоза последних.

Одной из важнейших предотвратимых причин преждевременной заболеваемости и смертности является АГ [51]. Так, снижение САД на 10 мм рт. ст. обеспечивает снижение риска смертности от всех причин на 13%, основных сердечно-сосудистых событий – на 20%, развития ИБС – на 17%, инсульта – на 27%, хронической сердечной недостаточности – на 28% [82].

Наличие бляшек на уровне разветвления сонных артерий, клинические проявления нарушения церебрального кровотока, повреждение артерии, питающей слуховой анализатор, у коморбидного пациента могут рассматриваться как проявление одного заболевания – распространенного атеросклероза.

Известно, что относительное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений пропорционально абсолютному снижению уровня ХС ЛПНП [50, 51].

При наличии очень высокого риска неблагоприятного исхода Европейской ассоциацией кардиологов рекомендуется назначение препаратов, стабилизирующих уровень ХС ЛПНП в крови пациента менее 1,4 ммоль/л [84].

Правильный подход к выбору лечебной тактики должен основываться на анализе этиологических, клинических, лабораторных и инструментальных данных, полученных до начала лечения. План лечения индивидуален для каждого пациента и определяется с учетом всех перечисленных выше факторов.

Лекарственная терапия в таких случаях подбирается всегда индивидуально ввиду того, что крайне редко можно встретить пациентов со сходным набором заболеваний, но можно выделить ряд подходов, позволяющих оптимизировать фармакотерапию и снизить потенциальные риски развития осложнений [7, 8].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НСТ у коморбидного пациента с сердечно-сосудистой патологией – ситуация, требующая особого внимания ввиду важности этиопатогенетических аспектов заболевания. Применение унифицированных стандартов лечения требует персонализированного подхода в связи с имеющейся у коморбидного пациента полипрагмазией, взаимодействием применяемых препаратов и риском развития побочных эффектов, в том числе кардиотоксических. Предпочтение отдают лекарственным средствам, этиопатогенетически обоснованным, клинически эффективным и безопасным, к которым следует отнести винпоцетин (Кавинтон). Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия – важные управляемые и предотвратимые факторы риска развития НСТ, коррекция основных показателей которых как влияет на результаты лечения

острой НСТ, так и профилактирует прогрессирование хронической НСТ. Персонализированный подход в лечении НСТ у коморбидного пациента кардиологического профиля является важным гарантом успешного лечения слуховой проблемы и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Orlova N.V., Kaminer D.D. Komorbidnyj pacient s ostrymi respiratornymi virusnymi infekcijami. Osobennosti terapii i profilaktiki. *Medicinskij al'favit. Seriya "Sovremennaya poliklinika"*. 2019;19(384):8–12. (in Russian)
2. WHO. Deafness and hearing loss. Fact sheet updated [Electronic resource]. 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en>.
3. Kunelskaya N.L. Perspektivy primeneniya preparate Meksidol dlya lecheniya bolnyh, stradayushih nejrosensornoj tugouhostyu i cerebrovaskulyarnoj nedostatochnostyu. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(6):108–111. (in Russian)
4. McGilton K.S. Hearing and vision screening tools for long-term care residents with dementia: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2016;6(7):e011945. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011945
5. Ford A.H. Hearing loss and the risk of dementia in later life. *Maturitas*. 2018;112:1–11. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.03.004
6. Uchida Y. Age-related hearing loss and cognitive decline – The potential mechanisms linking the two. *AurisNasus Larynx*. 2019;46(1):1–9. doi: 10.1016/j.anl.2018.08.010
7. Rutherford B.R. Sensation and psychiatry: linking age-related hearing loss to late-life depression and cognitive decline. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):215–224. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040423
8. Vladimirova T.Yu., Ajzenshtadt L.V. Voprosy personifikacii vedeniya hronicheskoy sensornevrnoj tugouhosti u pozilyh. *Nauka i innovacii v medicine*. 2020;5(2):76–82. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-76-82. (in Russian)
9. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(1):5–66. Available at: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>. (in Russian)
10. Center for Medicare & Medicaid Services. Chronic conditions overview. 2014. Available at: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-System/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/index>
11. *Sensornevrnaya tugouhost u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii Nacionalnoj medicinskoj associacii otorinolaringologov MZ RF*. M. 2016; 27 p. (in Russian)
12. Palchun V.T. *Otorinolaringologiya: nacionalnoe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media. 2008; 960 p. (in Russian)
13. Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shahparonova N.V. Hronicheskie sosudistye zabolevaniya golovno gomozga. *Discirkulyatornaya encefalopatiya*. M., 2018; 288 p. (in Russian)
14. Neaton J.D., Wentworth D. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 31609 white men. *Arch Intern Med*. 1992;152:56–64.
15. Yusuf S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.
16. Levina M.A. Etiopatogeneticheskie aspekty sensornevrnoj tugouhosti. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015;80(6):77–81. Available at: <https://doi.org/10.17116/otorino201580677-81>. (in Russian)
17. Przewozny T. Hypertension is associated with dysfunction of both peripheral and central auditory system. *Journal of Hypertension*. 2016;34(4):736–744. Available at: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000803>
18. Yikawe S.S. Cardiovascular risk factors and hearing loss among adults in a tertiary center of Northwestern Nigeria. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2017;4(4):253–257. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2017.05.015>
19. Evdokimova A.G., Yunko S.A., Gunchikov M.V. Arterialnaya gipertenziya i nejrosensornaya tugouhost: aktualnost problemy i osobennosti lecheniya (focus on olmesartan). *Medicinskij sovet*. 2015;2:46–51. (in Russian)
20. Abdueva F.M. *Terapevricheskaya farmakologiya: Prakticheskoe posobie dlya studentov i vrachej*. H., 2011; 478 p. (in Russian)
21. Elinov E.G., Gromova N.P. *Sovremennye lekarstvennye preparaty*. Sankt-Peterburg, 2003; 1104 p. (in Russian)
22. Neto A.C.L. *International archives of otorhinolaryngology. International archives of otorhinolaryngology*. 2017;21(3):302–307.
23. Nikulina G.M., Rymsha M.A. Prognosticheskoe znachenie funkcii sluha na fone ishemicheskogo insulta. *Vestnik otorinolaringologii*. 2005;4:9–11. (in Russian)
24. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Umarova H.Ya. Vertebrobazilyarnaya nedostatochnost – voprosy diagnostiki i lecheniya. *Consilium Medicum*. 2005;7:2. (in Russian)
25. Shidlovskij A.Yu. Vremennye pokazateli korotkolatentnyh sluhovyh vyzvannyh potencialov u bolnyh s sensornevrnoj tugouhostyu pri shejnom osteohondroze. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2012;3:183–187. (in Russian)
26. Handazhapova Yu.A., Soldatenko M.V. Diagnostika i lechenie nejrosensornoj tugouhosti na fone narushenij krovotoka v pozvonochnyh arteriyah. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2006;1:169–172. (in Russian)
27. Kunelskaya N.L., Kamchatnov P.R., Gulieva A.E. Lechebnaya taktika pri kholevestibulyarnykh narusheniyah na fone discirkulyatornoj encefalopatii. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2008;1:47–50. (in Russian)
28. Lazareva L.A. Triggery i prediktory razvitiya i formirovaniya sensornevrnoj tugouhosti. *Vestnik otorinolaringologii*. 2022;2:34–43. (in Russian)
29. Charachon R., Moreno-Ribes V., Cordonnier D. Deafness due to renal failure. Clinicopathological study. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac*. 1978;95(3):179–183.
30. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T., Kato K. Postprandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *BiochemBiophys Res Commun*. 2005;336:1:339–345. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.08.158
31. Alizade I.T. Narushenie sluhovoj funkcii i mikrocirkulyacii u bolnyh saharnym diabetom. *Vestnik otorinolaringologii*. 1:11–13. (in Russian)
32. Palchun V.T. Osobennosti narusheniya lipidnogo obmena u pacientov s ostroj nejrosensornoj tugouhostyu razlichnogo geneza. *Vestnik otorinolaringologii*. 2005;4:33–36. (in Russian)
33. Sagit M., Kavugudurmaz M., Gulser S., Somdas M.A. Impact of mean platelet volume on the occurrence and severity of sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol*. 2013;127(10):972–6. doi: 10.1017/S002221511300193X.

34. Abdulkrimov H.T., Kartashova K.I. *Sostoyanie svertyvayushey sistemy krovi u pacientov s sensornevrnalnoy tugouhostyu*. Materialy XVIII sezda otorinolaringologov Rossii. SPb., 2011;2:3–gfk7. (in Russian)
35. Kunelskaya N.L. Reabilitatsiya pacientov s razlichnymi formami nejrosensornoj tugouhosti. *RMZh*. 2011;24:1478. (in Russian)
36. Menezes A.S. SCORE risk scale as a prognostic factor after sudden sensorineural hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276(10):2739–2745. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05518-1>
37. Guan W.J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEnglJMed*. 2020.
38. Salivonchik E.I. Opyt primeneniya Kavintona v lechenii vnezapnoj nejrosensornoj tugouhosti pri COVID-19. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2022;12(1):109–118. (in Russian)
39. Salivonchik E.I. Sensorineural hearing loss during the COVID-19 pandemic: what do we know today? *Recept*. 2021;24(3):377–388. (in Russian)
40. Salivonchik E.I., Salivonchik D.P. Vozmozhnosti lecheniya ostroj nejrosensornoj tugouhosti pri novoy koronavirusnoj infekcii COVID-19. *Recept*. 2022;25(2):170–177. (in Russian)
41. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12 – March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–346. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
42. Vaira L.A. Psychophysical Evaluation of the Olfactory Function: European Multicenter Study on 774 COVID-19 Patients. *Pathogens*. 2021;10(1):62. doi: 10.3390/pathogens10010062.
43. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
44. Antoniv V.F., Dajnyak L.B., Soldatov I.B. *Rukovodstvo po otorinolaringologii*. M.: Medicina. 1994:48–84. (in Russian)
45. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19)"*; MZ RF, 2021; Versiya 10. (in Russian)
46. *Rekomendatsii (vremennye) ob organizatsii okazaniya medicinskoj pomoshi pacientam s infekciej COVID-19 (Prikaz MZ RB 11.11.2020 № 1195)*. (in Russian)
47. Abdulkrimov H.T. *Sensornevrnaya tugouhost: klinicheskie rekomendatsii Nacionalnoj medicinskoj associatsii otorinolaringologov MZ RF*. Moskva-Sankt-Peterburg. 2005; 21 p. (in Russian)
48. Soldatov I.B. *Lekcii po otorinolaringologii*. M.: Medicina. 1990; 287 p. (in Russian)
49. *Klinicheskij protokol "Diagnostika i lechenie pacientov s otorinolaringologicheskimi zabolevaniyami (vzrosloe naselenie) v ambulatornykh usloviyakh"* (2017) [01.06.2017 № 49]. (in Russian)
50. Chow C.K. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–68. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
51. Pristrom A.M. Trojnaya fiksirovannaya antipertenzivnaya i gipolipidemicheskaya kombinatsiya – roskosh ili neobhodimost? *Kardiologiya v Belarusi*. 15(4):580–591. (in Russian)
52. Svistushkin V.M. Vozmozhnosti terapii bolnykh sensornevrnalnoy tugouhostyu na sovremennom etape. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):31–33. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200370. (in Russian)
53. Panova B., Rusev Yu. Lechenie ostroj poteri sluha i shuma v ushah preparatom milgamma (rastvor dlya injekcii i milgamma drazhe). *Forum-medikus*. 2000;25:20–23. (in Russian)
54. Palchun V.T., Kryukov A.I. *Otorinolaringologiya. Rukovodstvo dlya vrachej*. M.: Medicina. 2001:61–66. (in Russian)
55. Foden N., Mehta N., Joseph T. Sudden onset hearing loss – causes, investigations and management. *AustFam Physician*. 2013;42:9641–644.
56. Preobrazhenskij H.A. Vnezapnaya gluhota. Sovremennoe sostoyanie problem. *Vestn. Otorinolaringologii*. 1980;6:3–10. (in Russian)
57. Koumpa F.S., Forde C.T., Manjaly J.G. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(11). doi: 10.1136/bcr-2020-238419.
58. Conlin A.E., Lorne S.P. Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss: I. A Systematic Review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:6:573–581. doi: 10.1001/archotol.133.6.573.
59. Nicoletti B. *Coding for Coronavirus: NEW Guidance Replaces the Rule of 1 Month*. Ago-Medscape-Mar 30, 2020. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/927633?mid=134829.2049&src=WNL_mdplsnews_200403_mscpedits_imed&u=344220ST&sp=18&impID=2334280&af=1.52 https://meduniver.com/Medical/Microbiology/klinika_covid19.html MedUniver
60. Karimi-Galougahi M. Vertigo and hearing loss during the COVID-19 pandemic – is there an association? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020;40(6):463–465. doi: 10.14639/0392-100X-N0820
61. Kilic O. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-CoV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. *Int J Infect Dis*. 2020;97:208–211. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.023.
62. Zha L. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia*. 2020;212(9):416–20. doi: 10.5694/mja2.50577.
63. *Pentoksifillin. Instrukciya po primeneniyu*. (in Russian)
64. Korovin A.E., Novickij A.A., Makarov D.A. Ostryj respiratornyj distress-sindrom. Sovremennoe sostoyanie problem. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2018;24(2):32–41. (in Russian)
65. *Borivit. Instrukciya po primeneniyu*. (in Russian)
66. Jeon K.I. Vinpocetine inhibits NF- κ B-dependent inflammation via an ikk-dependent but pde-independent mechanism. *ProcNatlAcadSci USA*. 2010;107:9795–9800. doi: 10.1073/pnas.0914414107.
67. Medina A.E. Therapeutic utility of phosphodiesterase type I inhibitors in neurological condition. *Frontiers in NEUROSCIENCE*. 2011;5:Article 21.
68. *Kavinton. Instrukciya po primeneniyu preparata*. (in Russian)
69. Kovács L. Cavinton in the treatment of acute stroke. *Ther Hung*. 1985;33(1):50–7.
70. Kovács L. Cavinton in the treatment of acute stroke. *Ther Hung*. 1985;33(1):50–7.
71. Feher G. *Phytomedicine*. 2009;16(2-3):111–7. doi: 10.1016/j.phymed.2008.10.014.
72. Bereczki D., Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischemic stroke. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;55:349–352.
73. Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine [in Hungarian; English abstract]. *ActaPharmaceuticaHungarica*. 1996;66:213–224.
74. Tamaki N., Kusunoki T., Matsumoto S. The effect of vinpocetine on cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders. *Ther Hung*. 1985;33(1):13–21.
75. Tamaki N., Matsumoto S. Agents to improve cerebrovascular circulation and cerebral metabolism – vinpocetine. *Nihon Rinsho*. 1985;43(2):376–8.

76. Chukanova E.I. Effektivnost Kavintona v lechenii pacientov s hronicheskoy nedostatochnostyu mozgovogo krovoobrasheniya. Rossijskaya mnogocentrovaya kliniko-epidemiologicheskaya programma "KALIPSO". *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;12:49–52. (in Russian)
77. Putilina M.V., Baranova O.A. Rezultaty mnogocentrovoy kliniko-epidemiologicheskoy nablyudatelnoy programmy "GLOBUS" (opredelenie rasprostranennosti golovokruzheniya i ozenka shem terapii na ambulatornom urovne). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;5:33–38. (in Russian)
78. Kovalchuk V.V. Vozmozhnosti i preimushhestva terapii novoj dispergiruemoy formoj preparate Kavinton dlya pacientov s nevrologicheskimi zabolevaniyami. *RMZh*. 2015;4:1437–1440. (in Russian)
79. Zhivolupov S.A. Ozenka effektivnosti vinpocetine (Kavintona Komforte) v lechenii golovokruzheniya u pacientov s discirkulyatornoj encefalopatiej po urovnyu nejrotroficheskogo faktora mozga (BDNF) v plazme krovi. *Klin.farmakol. ter.* 2016;25(1):49–54. (in Russian)
80. Tabeeva T.G., Azimova Yu.E. Multimodalnaya strategiya nejroprotekcii pri insulte: rezultaty rossijskoj mnogocentrovoy kliniko-epidemiologicheskoy programmy Sokol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2012;112(12 2):20–30. (in Russian)
81. Sardone R. The age-related central auditory processing disorder: silent impairment of the cognitive ear. *Front Neurosci*. 2019;13:619. doi: 10.3389/fnins.2019.00619
82. Pyrochkin A.V. Komorbidnyj pacient s arterialnoj gipertenziej: focus na valsartan i fiksirovannye kombinacii. *Kardiologiya v Belarusi*. 15(4): 558–569.
83. Piepoli M.F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016.
84. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826.



Матиевская Н.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Подострый склерозирующий панэнцефалит: современные возможности лечения и профилактики

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 19.02.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: natamati@mail.ru

Резюме

Пандемия COVID-19 оказала неблагоприятное влияние на эпидситуацию по кори во всем мире, так как в период с 2020 по 2022 г. было отложено или пропущено введение более 61 миллиона доз коревой вакцины, что привело к росту заболеваемости корью у восприимчивых лиц во всем мире. В статье приведены частота встречаемости, факторы риска, механизмы патогенеза подострого склерозирующего панэнцефалита как одного из наиболее тяжелых осложнений натуральной коревой инфекции. Представлены клиническая характеристика заболевания, используемые в настоящее время критерии диагностики, включая характеристику методов нейровизуализации, биопсии головного мозга, а также современные подходы к лечению с использованием инозина пранобекса, интерферона-альфа и других противовирусных, патогенетических и симптоматических лекарственных средств. Подчеркнута важность массовой вакцинопрофилактики кори для создания эффективного индивидуального и популяционного иммунитета.

Ключевые слова: корь, подострый склерозирующий панэнцефалит, лечение, профилактика

Matsiyeuskaya N.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Subacute Sclerosing Panencephalitis: Modern Opportunities for Treatment and Prevention

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 19.02.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: natamati@mail.ru

Abstract

The COVID-19 pandemic has had an adverse impact on the measles epidemiological situation worldwide, as more than 61 million doses of measles vaccine were delayed or missed between 2020 and 2022, resulting in an increase in the incidence of measles

in susceptible individuals worldwide. The frequency of occurrence, risk factors, and mechanisms of pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis as one of the most severe complications of natural measles infection are presented. The paper presents the clinical characteristics of the disease, currently used diagnostic criteria, including characteristics of neuroimaging methods, brain biopsy, as well as modern approaches to treatment using inosine pronobex, interferon-alpha and other antiviral, pathogenetic and symptomatic drugs. The importance of measles vaccination for creating effective individual and population immunity is emphasized.

Keywords: measles, subacute sclerosing panencephalitis, treatment, prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Корь – это острое высококонтагиозное вирусное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем и характеризующееся наличием лихорадки, симптомов интоксикации, пятнисто-папулезной экзантемы с переходом в пигментацию, поражением дыхательных путей, конъюнктив [1].

Вирус кори – РНК-вирус семейства парамиксовирусов и рода Morbillivirus. Он остается активным и сохраняет заразность в воздухе или на поверхностях, контаминированных респираторными секретами пациента, до двух часов. Инфицированный человек становится источником кори для других лиц уже в конце инкубационного периода, на протяжении продромального периода и до пятого дня после появления сыпи. Восприимчивость к кори крайне высокая. Индекс контагиозности составляет 0,96. Возможна трансплацентарная передача вируса кори при болезни матери накануне родов. Иммуитет после перенесенного заболевания пожизненный, стойкий, но, если ребенок болел корью в первые 6 месяцев жизни, возможно повторное заболевание в 1–2% случаев [1–3].

По расчетным данным, в мире ежегодно регистрируется 36 случаев кори на 1 миллион человек. По расчетным данным, в 2022 г. от кори умерли 136 000 человек. Большинство умерших от кори – дети. Наиболее распространенная причина смерти от кори среди детей раннего возраста – пневмония, которая возникает у 1 из 20 детей с корью. Примерно у одного ребенка из 1000 детей, заболевших корью, развивается энцефалит. Дети в возрасте до 5 лет составляют наиболее уязвимый контингент по развитию тяжелых форм заболевания, включая летальные исходы. Дети в развивающихся странах подвержены наиболее высокому риску летального исхода при кори [1–5].

Пандемия COVID-19 оказала неблагоприятное влияние на эпидситуацию по кори во всем мире. Введение более 61 миллиона доз коревой вакцины было отложено или пропущено в период с 2020 по 2022 г. Это увеличивает риск крупных вспышек по всему миру. Снижение охвата вакцинацией, ослабление эпиднадзора за корью, продолжающиеся перерывы и задержки в мероприятиях по иммунизации из-за COVID-19, а также постоянные крупные вспышки в 2022–2023 гг. означают, что корь представляет собой актуальную проблему во всех регионах мира. В 2023 г. корью переболели более 58 000 человек в 41 из 53 государств – членов Евро-Азиатского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Это привело к тысячам госпитализаций и 10 смертельным исходам кори [3, 4, 6].

Охват не менее 95% населения 2 дозами коревой вакцины необходим для создания коллективного иммунитета, а также для достижения и поддержания элиминации кори. В настоящее время лишь 81% детей получили первую дозу, и только 71% – вторую дозу вакцины, содержащей коревой компонент. Это самые низкие глобальные показатели охвата первой дозой вакцинации против кори с 2008 г. [5, 6].

В Республике Беларусь эндемичная циркуляция вируса кори отсутствует с 2004 г. Ситуация по кори в Республике Беларусь во многом определяется ситуацией в соседних странах. Практически ежегодно регистрируются завозы вируса кори на территорию Республики Беларусь из других стран (без распространения или с ограниченным распространением). Заболеваемость корью в основном носит спорадический характер. Подъемы заболеваемости регистрировались в 2006 г. (149 случаев), 2011 г. (51 случай), 2014 г. (64 случая), 2018 г. (259 случаев), 2019 г. (201 случай). В 2020 г. в Республике Беларусь случаев кори не было зафиксировано, в 2021 г. было 3 случая, в 2022 г. – 0. По данным ВОЗ, в 2023 г. количество зарегистрированных, лабораторно подтвержденных случаев кори возросло до 188 случаев [2].

Необходимо учитывать клинические особенности кори у ранее вакцинированных взрослых пациентов, установленные по результатам вспышки кори в 2019 г.: отсутствие или сокращение продолжительности продромального периода кори до 1–2 дней (60,5%), отсутствие пятен Бельского – Филатова – Коплика (65,1%), отсутствие стадийности высыпания (48,8%). У привитых лиц корь протекает в среднетяжелой и легкой форме заболевания, как правило, без осложнений [7].

Тяжесть течения кори и неблагоприятные исходы связаны в первую очередь с развитием осложнений. Осложнения кори могут приводить к летальным исходам, так как от неосложненной кори пациенты не умирают [1–5].

Для кори характерно развитие анергии (вторичного иммунодефицита), что приводит к активации патогенной и условно патогенной микрофлоры с развитием осложнений преимущественно дыхательной системы, обострению хронических заболеваний. Коревая анергия может сохраняться несколько месяцев [1].

Осложнения кори чаще всего возникают у детей в возрасте до 5 лет и взрослых старше 30 лет. Они наиболее часто встречаются у детей с недостаточностью питания, особенно при дефиците витамина А, при иммунодефицитах, например, ВИЧ-инфекции, или других заболеваниях [1, 6, 7].

Осложнения кори могут быть обусловлены как непосредственно вирусом кори – первичные специфические осложнения, так и иными возбудителями, которые классифицируют как неспецифические (вторичные).

По срокам развития осложнения подразделяются на ранние, развивающиеся в катаральный период и период высыпаний, и поздние, развивающиеся в период пигментации и более поздние сроки.

Со стороны органов дыхания выделяют такие осложнения, как пневмония, ларингит, ларинготрахеит, бронхит, бронхиолит, плеврит; со стороны пищеварительной системы – стоматит, энтерит, колит; со стороны нервной системы – энцефалит, менингоэнцефалит, менингит, миелит, хроническое прогрессирующее поражение центральной нервной системы (ЦНС), а именно хронические энцефалиты, подострый склерозирующий панэнцефалит. Осложнениями кори со стороны органов зрения могут быть конъюнктивит, блефарит, кератит, кератоконъюнктивит; со стороны органов слуха – отит, мастоидит, глухота; со стороны мочевыделительной системы –

цистит, пиелонефрит; со стороны кожи – пиодермия, абсцесс, флегмона [1, 5, 6]. Одним из наиболее грозных осложнений кори считается подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ).

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить эпидемиологию, патогенез, клинические проявления, диагностику, лечение и профилактику ПСПЭ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор современной научной литературы по проблеме ПСПЭ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

ПСПЭ – трудно диагностируемое прогрессирующее заболевание головного мозга с летальным исходом. Заболевание развивается после перенесенной кори, при этом не имеет связи с клиническим вариантом острой инфекции: заболевают дети как с манифестной формой, так и перенесшие заболевание в бессимптомной или abortивной форме. По данным ВОЗ, ПСПЭ диагностируется у 4–11 пациентов на 100 тыс. случаев кори. Частота ПСПЭ возрастает до 18 на 100 000 случаев, если на момент первичного заражения корью ребенку было менее пяти лет. Время от перенесенной кори до дебюта ПСПЭ составляет от 2,5 года до 34 лет. В связи с подъемом заболеваемости корью во всем мире в ближайшие годы ожидается рост количества заболевших ПСПЭ, что подчеркивает актуальность данного заболевания [8, 9].

ПСПЭ развивается через несколько лет после заболевания и обычно после нескольких месяцев приводит к деменции. Для него характерен высокий титр противокоревых антител в сыворотке и спинномозговой жидкости. Анамнез заболевания в большинстве случаев типичен: указания на перенесенную корь в раннем детстве (чаще до 2 лет), латентный период в течение 6–8 лет, затем нарастающие неврологические расстройства. В 85% случаев диагноз ставится в возрасте 5–15 лет. Считается, что ПСПЭ является стойкой вирусной инфекцией кори. У пациентов с этим заболеванием вирус кори присутствует в ткани головного мозга [8–10].

Заболеваемость ПСПЭ значительно снизилась после массового введения противокоревой вакцинации. В то же время анализ более поздних вспышек кори указывает на то, что заболеваемость ПСПЭ может быть выше, чем считалось ранее, возможно, от 40 до 1700 случаев на миллион пациентов с корью. Такая заболеваемость вызывает особую обеспокоенность, учитывая растущие вспышки кори среди непривитых людей. ПСПЭ чаще встречается у мужчин, у женщин отмечен более с длительный латентный период [11, 12].

Факторы риска ПСПЭ включают проживание в сельской местности или бедном районе, перенаселенность, наличие нескольких братьев и сестер из-за повышенной вероятности заражения корью в более молодом возрасте (менее 5 лет). ПСПЭ имеет тенденцию к более раннему началу и более молниеносному течению у лиц с синдромом приобретенного иммунодефицита, у детей, матери которых болели корью во время беременности, или при неполной передаче коревых антител во время беременности [8, 12].

После вакцинации вероятность заражения ПСПЭ отсутствует. Доказано, что для возникновения заболевания необходимо непосредственное заражение «дикиим» вирусом кори. Ни один образец ткани, полученный от пациентов с ПСПЭ, не оказался положительным на вакцинные штаммы вируса. Было обнаружено, что «дикие» штаммы, вызывающие корь, имеют повышенную способность к распространению, чего нет у аттенуированных вакцинных штаммов вируса кори. Таким образом, ПСПЭ остается исключительно осложнением коревой инфекции «дикого» типа. Латентный период ПСПЭ варьирует от 7–10 лет, причем более короткие латентные периоды наблюдаются у детей, инфицированных вирусом кори в возрасте до 2 лет, или при внутрисемейных случаях кори. Считается, что у лиц с диагнозом ПСПЭ и наличием документально подтвержденной вакцинации против кори заболевание корью имело место до вакцинации, возможно, в субклинической форме [10–12].

Одним из механизмов возникновения ПСПЭ считается неполноценный иммунный ответ на коревую инфекцию. При заражении человека вирус кори вызывает вторичную иммуносупрессию (анергию), которая может продолжаться в течение нескольких месяцев, способствовать возникновению вторичных инфекций. ПСПЭ наиболее часто возникает у лиц, инфицированных в раннем детском возрасте – до 2 лет жизни, что, вероятно, связано с незрелостью иммунной системы в данном возрасте, которая усугубляется коревой анергией, приводя к неполноценному иммунному ответу на коревую инфекцию. Специфический иммунный ответ на вирусную инфекцию начинается с активации Т-хелперов 1-го типа, продукцией интерферона-альфа (ИФН-альфа) и IL-2, что позволяет элиминировать вирус кори из клеток инфицированного человека. Гуморальный ответ заключается в выработке специфических антител для долгосрочной защиты от вируса. Эти антитела активируют Т-хелперы 2-го типа, которые продуцируют большое количество IL-4 и небольшое количество IL-2 и ИФН-альфа, недостаточное для удаления вируса. Предполагается, что формирование ПСПЭ связано с недостаточностью клеточного иммунного ответа и повышенной активностью гуморального иммунитета, что не позволяет полностью элиминировать вирус кори [13, 14].

Механизм заражения ЦНС вирусом кори окончательно не установлен, предполагается, что CD46 и белок F принимают участие в проникновении вируса в нейроны. После проникновения в нейроны вирус кори мутирует, что позволяет ему уклоняться от иммунного ответа хозяина и непрерывно реплицироваться, не повреждая нейрональные клетки. Считается, что матричный ген вируса кори наиболее подвержен мутациям, в то время как гены нуклеокапсида и гемагглютинина являются консервативными. Предполагается, что нейровирулентность штаммов вируса кори, приводящих к развитию ПСПЭ, обусловлена нарушением экспрессии белка М (матричного белка). Множественные точечные мутации в гене, кодирующем ген матричного белка, приводят к повышенной способности вируса к распространению в клетках, нарушению механизмов сборки и отделения новых вирусных частиц. Незрелость механизмов клеточного иммунитета в раннем детском возрасте имеет ключевое значение в формировании ПСПЭ. Исследования *in vitro* показали, что распространение вируса от нейрона к нейрону происходит через их аксональные связи. Однако была выдвинута гипотеза, что существует другой клеточный рецептор, сконцентрированный в синапсах, который используется вирусом кори для проникновения

в нейроны. Предположение, что ПСПЭ возникает в результате антигенного дрейфа, также не было подтверждено в ходе исследований [12, 15].

Вирус кори в клетках ЦНС обычно остается в состоянии покоя в течение некоторого времени, прежде чем вызывает воспалительную реакцию, приводящую к разрушению нейронов, что проявляется клинически как ПСПЭ [14].

При исследовании головного мозга у пациентов, умерших от ПСПЭ в 1933 и 1934 гг., Dawson обнаружил несколько клеточных включений, из-за чего первоначально ПСПЭ назывался энцефалитом с включениями-тельцами Dawson. В 1960-х гг. электронная микроскопия позволила обнаружить парамиксовирус в головном мозге пациентов с ПСПЭ. Характерные гистопатологические черты заболевания включают воспаление как мозговых оболочек, так и ткани головного мозга, некротизирующий лейкоэнцефалит с рассеянной демиелинизацией, наличием нейронов, содержащих вирусные включения, потерю нейронов и астроцитоз. На ранних стадиях инфекции ЦНС отмечают отек клеток и окислительное повреждение генетического материала. Перекисное окисление липидов вызывает демиелинизацию на ранних стадиях заболевания. За этим следует острая воспалительная фаза, когда нуклеокапсиды обнаруживаются в олигодендроцитах и нейронах [12, 13, 15].

Клиническое течение ПСПЭ разделено на стадии, каждая из которых описывает определенную фазу заболевания (Jabbour et al., 1975). Стадия I включает в себя разнообразные личностные или поведенческие изменения, такие как раздражительность, деменция, вялость, социальная изоляция или регрессия речи. Стадия II характеризуется прогрессирующим снижением двигательной функции, включая миоклонус, дискинезию и дистонию. Стадия III соответствует экстрапирамидным симптомам, возникновению децеребрационной позы и спастичности. Стадия IV характеризуется потерей функции коры головного мозга, наличием признаков вегетативного состояния, вегетативной недостаточности и акинетического мутизма [10, 13].

Атипичные проявления ПСПЭ могут включать психиатрические симптомы, судорожные расстройства, плохо контролируемые медикаментозно, или изолированные экстрапирамидные симптомы, такие как дистония, хорей, гемипаркинсонизм и др. При наличии атипичных симптомов ПСПЭ имеет тенденцию к молниеносному течению с быстрым формированием неврологического дефицита, возникающего в первые 3 месяца, или смертью в течение 6 месяцев примерно в двух третях случаев. Иногда имеет место инсультоподобное начало заболевания. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, у части пациентов могут быть периоды улучшения [12, 15].

Зрительные симптомы иногда предшествуют началу заболевания примерно на 2 года, при этом наиболее классическим поражением является очаговый некротизирующий макулярный ретинит. Глазные симптомы могут варьироваться от кровоизлияний в сетчатку до отека диска зрительного нерва и полной потери зрения. Может быть поражено большинство структур глаза, но воспаления стекловидного тела никогда не возникает [14–16].

ПСПЭ имеет разнообразные клинические проявления, что очень затрудняет диагностику. «Золотым стандартом» диагностики ПСПЭ остается биопсия головного мозга, однако в клинической практике диагностика основывается на критериях Дайкена, которые включают два больших и четыре малых критерия.

К большим критериям относятся:

- 1) повышенные титры противокоревых антител в спинномозговой жидкости (СМЖ) более или равные 1 : 4 или соотношение выше более или равно 1 : 256 в сыворотке;
- 2) типичный или атипичный клинический анамнез (типичный включает острый или быстро прогрессирующий, подострый прогрессирующий, хронический прогрессирующий и хронический рецидивирующий-ремиттирующий процесс, тогда как при атипичном анамнезе отмечаются судороги, длительная стадия I и необычный возраст возникновения ПСПЭ – ранний детский возраст или во взрослом состоянии).

К малым критериям относятся:

- 1) характерные электроэнцефалографические данные, включающие периодические, генерализованные, билатерально синхронные и симметричные медленные волны высокой амплитуды, повторяющиеся через регулярные промежутки времени длительностью 5–15 секунд, называемые также периодическими медленно-волновыми комплексами, известными как комплексы Радермеккера.
- 2) уровень глобулинов СМЖ превышает 20% от общего белка СМЖ;
- 3) характерные гистопатологические данные при биопсии головного мозга, включая воспалительные изменения в мозговых оболочках, некротизирующий лейкоэнцефалит с диффузной демиелинизацией; вирусные включения в нейронах, олигодендроцитах и астроцитах, потеря нейронов и астроцитоз;
- 4) наличие мутаций генома «дикого» штамма вируса кори, которые выявляются молекулярно-генетическими тестами.

Обычно для подтверждения диагноза ПСПЭ достаточно наличия двух больших критериев и одного малого. При атипичном течении ПСПЭ могут потребоваться гистопатологические или молекулярно-генетические тесты для подтверждения диагноза [10, 12, 13, 15].

Методы нейровизуализации используются для подтверждения диагноза, но выявляемые изменения неспецифичны, кроме того, патологические изменения в головном мозге не всегда выявляются. На ранних стадиях ПСПЭ магнитно-резонансная томография (МРТ) может установить уменьшение объема серого вещества головного мозга, особенно в лобно-височной коре, миндалевидном теле и поясной извилине. По мере прогрессирования заболевания может развиваться гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях в коре головного мозга, перивентрикулярном белом веществе, базальных ганглиях и стволе мозга, диффузная атрофия коры головного мозга с вентрикулодилатацией [15].

Вариабельность клинической картины ПСПЭ и отсутствие типичных изменений при МРТ на ранних стадиях заболевания обуславливают трудности диагностики. Во многих случаях заболевание диагностируется методом исключения другой неврологической патологии, в связи с чем важно включать ПСПЭ в схему дифференциальной диагностики. Дифференциальный диагноз должен включать эпилепсию и психиатрические заболевания, другие вирусные энцефалиты, рассеянный склероз, лейкодистрофию, болезнь Крейцфельда – Якоба, нейрометаболические энцефалопатии. ПСПЭ иногда диагностируется у пожилых пациентов с преимущественно психиатрическими проявлениями, прогрессирующими в деменцию. Скрининг на ПСПЭ следует проводить у детей с острым снижением когнитивных функций, миоклонией

или впервые возникшими эпилептическими синдромами. ПСПЭ также может проявляться во время беременности когнитивной дисфункцией или трудностями при выполнении простых задач. Дети, рожденные от матерей, страдающих ПСПЭ, как правило, здоровы. Диагноз ПСПЭ часто устанавливается на поздних стадиях в связи с неспецифичностью клинических проявлений в начале заболевания и редкой встречаемостью [12, 15, 18].

Лечение ПСПЭ

Лекарственных препаратов для этиотропного лечения ПСПЭ не существует. Большинство методов лечения носит патогенетический и симптоматический характер. Лишь у трети пациентов такое лечение оказывается эффективным. Ответом на лечение считается замедление течения заболевания, стабилизация прогрессирования, продление выживаемости или клиническое улучшение, что происходит крайне редко [14–16, 18].

Несмотря на отсутствие этиотропных лекарственных препаратов для лечения ПСПЭ, некоторые лекарственные средства нашли применение в клинической практике. Инозин пранобекс (ИП) – это пероральный противовирусный препарат, обладающий противовирусной активностью и иммуномодулирующими свойствами. Дозировка составляет 100 мг/кг/день, разделенная на три приема в течение дня с максимальной дозой 3000 мг/день. Нежелательными явлениями препарата могут быть повышение уровня мочевой кислоты в моче и сыворотке крови, а также периодическая тошнота [12, 16, 17].

ИФН-альфа – иммуномодулятор, который вводят интратекально каждую неделю, обычно используется в комбинации с ИП. Максимальная эффективность ИФН-альфа может быть достигнута только при длительном лечении. Некоторые исследования показали, что нет никаких преимуществ ежедневного приема ИП с еженедельным использованием ИФН-альфа по сравнению с монотерапией ИП [10].

Был отмечен незначительный терапевтический эффект при использовании рибавирина, аналога нуклеотида, в качестве поддерживающего лечения в сочетании с ИФН-альфа [10, 16].

Опубликованные данные об эффективности указанных препаратов противоречивы. Так, в ряде публикаций указывается, что ИП оказал благоприятное терапевтическое воздействие на пациентов с ПСПЭ [16, 17], в то время как в других работах [18] отмечено прогрессирование церебральной патологии у пациента с ПСПЭ, несмотря на длительный прием ИП в дозе 70 мг/кг/день.

В другом клиническом наблюдении указывается на улучшение состояния пациента на фоне комбинированной терапии ИП с ИФН-альфа и рибавирином, тем не менее пациент умер [19].

В большинстве долгосрочных исследований, оценивающих эффективность ИП в качестве монотерапии ПСПЭ, было сделано заключение, что препарат увеличивал продолжительность выживаемости пациентов и снижал выраженность неврологической симптоматики [16, 20].

При сравнении эффективности ИФН-альфа, амантадина и ИП в лечении ПСПЭ было показано, что все три препарата оказались эффективными в замедлении или остановке прогрессирования заболевания. Однако эффективность ИП оказалась в 4 раза выше амантадина и в 2 раза выше ИФН-альфа [21].

Большинством авторов поддерживается мнение, что комбинированное использование ИП и ИФН ассоциируется с более частым достижением клинического улучшения и пролонгирования выживаемости пациентов [10, 16, 20].

Следует отметить, что лечение ПСПЭ противовирусными препаратами должно быть длительным. Так, по мнению большинства авторов, курсы короче двух месяцев оказались неэффективными, и, кроме того, назначение противовирусных препаратов должно быть продолжено даже после достижения пациентом ремиссии [21].

Кроме противовирусных препаратов, при необходимости пациентам назначают противосудорожную терапию, а также лечение миоклонических симптомов и энцефалопатии [10, 12, 13, 15].

В качестве альтернативного лечения рекомендуется кетогенная диета, соблюдение которой позволило добиться некоторого переменного успеха в уменьшении симптомов миоклонуса у пациентов с ПСПЭ, у которых другие варианты лечения оказались неэффективными. Данная диета является нейропротекторной, поскольку она снижает окислительный стресс, улучшает активность митохондрий и подавляет факторы, индуцирующие апоптоз [10, 22].

Профилактика ПСПЭ

Эффективность вакцинации в предотвращении кори составляет около 97% после получения двух доз вакцины [1–3].

До введения вакцинации ежегодно заболевало 50–80 тыс. белорусов. С введением вакцинации заболеваемость сократилась в десятки раз, вплоть до единичных случаев (1963–1966 гг. – 756,0 на 100 тыс., 1987–1995 гг. – 17,2 на 100 тыс.). В Республике Беларусь однократная вакцинация моновакциной введена с 1967 г., двукратная вакцинация моновакциной – с 1987 г. С 1996 г. внедрено введение одной дозы КПК, с 2000 г. – двух доз КПК.

В 1988–1991 гг. заболеваемость ПСПЭ среди детей, перенесших корь в возрасте менее пяти лет, была 1 : 1367 для детей, а в возрасте менее 12 месяцев – 1 : 609, что обосновывает необходимость массовой вакцинации с созданием коллективного иммунитета, чтобы защитить детей, которым противопоказано введение противокоревой вакцины, и, следовательно, с наиболее высоким риском возникновения ПСПЭ. Прежде всего это дети с ослабленной иммунной системой или не достигшие возраста, когда они могут быть привиты [3, 4, 8, 9].

Когда уровень охвата вакцинацией населения становится ниже 90–95%, создаются эпидемические предпосылки для подъема заболеваемости корью.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПСПЭ является потенциально смертельным заболеванием и вызывает огромное эмоциональное и финансовое бремя, затрагивающее не только семью пациента с ПСПЭ, но и общество в целом.

Учитывая, что эффективная этиотропная терапия ПСПЭ не разработана, большинство методов лечения направлено на уменьшение выраженности симптомов и замедление прогрессирования заболевания. В настоящее время единственным способом борьбы с этой болезнью является всеобщая вакцинопрофилактика кори.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Matievskaya N.V. et al. *Infectious diseases with childhood infections: a manual for students of higher education institutions studying in the specialty 1-79 01 04 "Medical diagnostic business"*. Grodno: GrSMU, 2023;2:136 p. (in Russian)
2. WHO EpiData. https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/2024-01-epi_data_en_january-2024.pdf (accessed 19 April, 2024)
3. Measles and rubella monthly update – WHO European Region. https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur_mr_monthly-update_en_january-2024 (accessed 19 April, 2024)
4. Rapid measles outbreak response critical to protect millions of vulnerable children. <https://www.who.int/europe/news/item/22-02-2024-rapid-measles-outbreak-response-critical-to-protect-millions-of-vulnerable-children> (accessed 19 April, 2024).
5. Global Measles Outbreaks. <https://www.cdc.gov/globalhealth/measles/data/global-measles-outbreaks.html> (accessed 19 April, 2024)
6. Fast Facts on Global Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome (CRS). <https://www.cdc.gov/globalhealth/measles/data/fast-facts-global-measles-rubella.html> (accessed 19 April, 2024)
7. Matievskaya N.V. et al. Clinical, epidemiological and diagnostic features of measles during an outbreak in a vaccinated population. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*. 2020;109(2):25–31. (in Russian)
8. MSD manuals. Professional version. <https://www.msdmanuals.com/ru/professional> (accessed 19 April, 2024)
9. Wendorf K.A., Winter K., Zipprich J. et al. Subacute sclerosing panencephalitis: The devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):226–232. doi: 10.1093/cid/cix302
10. Rocke Z., Belyayeva M. Subacute Sclerosing Panencephalitis Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Last Update: May 19, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560673/#article-29604.s4>
11. Ferren M., Horvat B., Mathieu C. Measles Encephalitis: Towards New Therapeutics. *Viruses*. 2019; Nov 02:11(11).
12. Gutierrez J., Issacson R.S., Koppel B.S. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Oct;52(10):901–7.
13. Jafri S.K., Kumar R., Ibrahim S.H. Subacute sclerosing panencephalitis – current perspectives. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics Dovepress*. 2018;9:67–71.
14. Garg R.K., Sharma P.K., Kumar N., Pandey S. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Older Adulthood. *Tremor Other Hyperkinet Mov* (NY). 2019;9.
15. Ichiyama T. Clinical course and findings in and differential diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Nihon Rinsho*. 2007;65(8):1481–1482.
16. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther*. 2019;36:1878–1905. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00995-6>
17. Campoli-Richards D.M., Sorkin E.M., Heel R.C. Inosine pranobex. *Drugs*. 1986;32(5):383–424.
18. Noetzel M.J., Dodson W.E. Progressive CT abnormalities despite clinical improvement in SSPE treated with inosiplex. *Ann Neurol*. 1983;13(4):457–60. <https://doi.org/10.1002/ana.410130416>.
19. Solomon T., Hart C.A., Vinjamuri S., Beeching N.J., Malucci C., Humphrey P. Treatment of subacute sclerosing panencephalitis with interferon-alpha, ribavirin, and inosiplex. *J Child Neurol*. 2002;17(9):703–5. <https://doi.org/10.1177/088307380201700911>.
20. Babachenko I.V. The effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of infectious diseases (systematic review). *Journal of Infectology*. 2023;15(4):42–53. (in Russian). doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-42-53
21. Nasirian A., Ashrafi M., Nasrabady S.E. Use of A-interferon, amantadin and isoprinosine in subacute sclerosing panencephalitis (sspe): comparing the effectiveness. *Iran J Child Neurol*. 2008;2(2):27–32.
22. Nathan J., Khedekar Kale D., Naik V.D., Thakker F., Bailur S. Substantial Remission in Subacute Sclerosing Panencephalitis by Following the Ketogenic Diet: A Case Report. *Cureus*. 2019 Aug 25;11(8):e5485.



Аленикова О.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Особенности клинических проявлений диабетических полинейропатий и их лечение

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.04.2024

Принята: 30.05.2024

Контакты: 71alenicovaolga@tut.by

Резюме

Диабетические полинейропатии (ДПН) гетерогенны по клиническим проявлениям, течению и патогенезу. В статье представлены особенности клинических проявлений различных типов ДПН, подходы к их диагностике и лечению. В клинической практике в большинстве случаев диагноз ДПН основывается на выявлении боли и/или характерных сенсорных симптомов, результатах физикального обследования, оценки неврологического статуса и нейрофизиологических исследований. Комплексный подход к диагностике ДПН, основанный на знании клинических особенностей с использованием специфических методов исследования, позволяет выявить поражение периферических нервов на ранних стадиях заболевания, что особенно важно для назначения эффективной терапии. Помимо своевременной постановки диагноза, важно также распознавание сопутствующих состояний для более корректного патогенетического лечения ДПН. При этом выбор препаратов осуществляется индивидуально с оценкой эффективности и безопасности лечения, а при необходимости производится замена препаратов и/или назначается комбинированная терапия.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия

Alenikova O.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Features of Clinical Manifestations of Diabetic Polyneuropathies and their Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.04.2024

Accepted: 30.05.2024

Contacts: 71alenicovaolga@tut.by

Abstract

Diabetic polyneuropathies (DPN) are heterogeneous in clinical manifestations, course and pathogenesis. The article presents the features of clinical manifestations of various

types of DPN, approaches to their diagnosis and treatment. In clinical practice, in most cases, the diagnosis of diabetic polyneuropathy is based on the identification of pain and/or characteristic sensory symptoms, the results of a physical examination, assessment of neurological status and neurophysiological studies. An integrated approach to the diagnosis of DPN, based on knowledge of clinical features, using specific research methods, makes it possible to identify damage to peripheral nerves in the early stages of the disease, which is especially important for prescribing effective therapy. In addition to timely diagnosis, it is also important to recognize concomitant conditions for more correct pathogenetic treatment of DPN. In this case, the choice of drugs is carried out individually with an assessment of the effectiveness and safety of treatment, and if necessary, combination therapy is prescribed.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Поражение периферической нервной системы относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД) наряду с поражением глаз и почек. В клинической практике важность ранней диагностики диабетической полинейропатии (ДПН) часто недооценивается как эндокринологами, так и врачами других специальностей, что создает необходимость привлечения внимания специалистов к данной междисциплинарной проблеме.

Длительность заболевания и отсутствие целевого контроля гликемии являются ведущими факторами риска развития поражения нервной системы. К другим факторам риска развития ДПН также относят избыточный вес, артериальную гипертензию, возраст, курение и дислипидемию [1, 2].

По данным разных исследователей, ДПН в различные сроки развивается практически у всех пациентов с СД. В среднем клинические признаки ДПН появляются через 5 лет после начала СД 1-го типа (СД1) и наблюдаются в 10–15% случаев у вновь диагностированных пациентов с СД 2-го типа (СД2). ДПН встречается как минимум у 20% пациентов с СД1 через 20 лет после дебюта диабета и примерно у 50% пациентов с СД2 через 10 лет после постановки диагноза [3]. В отдельных исследованиях частота ДПН, диагностируемой при электронейромиографии, достигала 90–100%. До 50% пациентов имеют бессимптомную форму ДПН.

ДПН представляет собой гетерогенную группу полинейропатий, различных по клиническим проявлениям, течению и патогенезу. Логично предположить, что в основе различных вариантов ДПН могут лежать неодинаковые механизмы. В частности, при остроразвивающихся асимметричных нейропатиях ключевую роль играет сосудистый механизм, тогда как метаболические нарушения имеют более важное значение в развитии медленно прогрессирующих симметричных полинейропатий. Существует несколько основных теорий патогенеза ДПН: метаболическая, сосудистая, наследственная и дизиммунная [4, 5].

Метаболическая теория. Известно, что нервная ткань отличается высоким уровнем энергетического метаболизма, который обеспечивается аэробным окислением глюкозы. Утилизация глюкозы в нервной ткани происходит под воздействием

инсулин-независимых механизмов по концентрационному градиенту, поэтому нервная ткань не способна ограничивать поступление глюкозы при гипергликемии. Повышенное поступление глюкозы в нейроны приводит к недостаточности утилизации избытка глюкозы, вследствие чего ее промежуточный метаболизм сдвигается от физиологического пути гликолиза к альтернативным путям, что ведет к накоплению сорбитола, далее превращающегося во фруктозу. Накопление сорбитола и фруктозы может приводить к повреждению нервной ткани различными способами. Следствием повышенного содержания глюкозы и фруктозы в клетках является интенсификация неферментативного гликирования белков, причем с участием фруктозы этот процесс происходит в 10 раз активнее, чем с участием глюкозы. Это ведет к быстрому накоплению в клетках токсичных конечных продуктов гликирования, играющих важнейшую роль в развитии многих осложнений СД. Так, гликирование миелина и тубулина (структурных компонентов нерва) приводит к демиелинизации и нарушению проведения нервного импульса, а гликирование белков базальной мембраны капилляров ведет к ее утолщению и нарушению обменных процессов в нервных волокнах. В развитии ДПН важную роль может играть и снижение продукции полиненасыщенных жирных кислот (преимущественно ω -6-жирных кислот), что в конечном итоге ведет к усилению окислительного стресса и снижению антиоксидантной защиты, способствуя накоплению свободных радикалов, обладающих прямым цитотоксическим действием.

Сосудистая теория. Указывает на важную роль микроангиопатии, в основе которой лежит поражение *vasa nervorum*, приводящей к ишемическому повреждению и дегенерации нервных волокон. Микроангиопатия при СД характеризуется изменением стенок сосудов и реологических свойств крови. Гипергликемия вызывает повреждение сосудистых стенок и способствует увеличению поглощения глюкозы эндотелиоцитами. Сосудистый эндотелий, наряду с нервной тканью и сетчаткой, относятся к тканям, которые поглощают глюкозу независимо от наличия инсулина и, следовательно, особенно чувствительны к гипергликемии. Внутриклеточный уровень глюкозы в них напрямую зависит от уровня глюкозы в крови. Накопление конечных продуктов гликирования, продуктов воспаления, перекисное окисление липидов являются основными факторами дисфункции эндотелия, приводящими в конечном итоге к вазоконстрикции, повышению свертывающей активности крови и активации тромбоцитов. Итогом является изменение гемореологических свойств крови и нарушение микроциркуляции, которое индуцирует развитие тканевой гипоксии.

Дизиммунная теория. Аутоиммунные процессы играют важную роль в развитии ДПН, особенно в случаях развития радикулоплексопатии и множественной мононевропатии. Так, в сыворотке у пациентов с СД2 и полинейропатией обнаружен иммуноглобулин, индуцирующий кальций-зависимый апоптоз нервных клеток, причем его содержание коррелировало с тяжестью полинейропатии, особенно сенсорных и вегетативных проявлений. Также были обнаружены аутоиммунные комплексы (антитела к инсулину), которые угнетают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон.

Наследственная теория. У некоторых пациентов с СД различные осложнения, в том числе и ДПН, развиваются относительно рано, а у других возникают на поздних этапах заболевания или не появляются совсем. Эти различия определяются генетической предрасположенностью.

Патоморфологически при ДПН выявляется широкий спектр изменений, включающих аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток и регенерацию нервных волокон с явлениями спраутинга [6, 7].

Как было указано выше, различные варианты ДПН отличаются по клинике, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение и прогнозу. Из-за вариабельности клинических симптомов нет единой классификации ДПН, поэтому в основу существующих классификаций положены различные характеристики, такие как симметричность, обратимость или прогрессирование (табл. 1), темпы (острота) развития клинических проявлений, анатомические и гистологические особенности, распространенность или изолированность симптомов ДПН. Как и полинейропатии другой этиологии, ДПН также подразделяются на аксонопатии и миелінопатии [7]. Подобное разделение возможно на ранних стадиях патологического процесса, а по мере прогрессирования патологического процесса развивается сочетанное повреждение осевых цилиндров и миеліновых оболочек нервов.

Таблица 1
Классификация диабетической невропатии
Table 1
Classification of diabetic neuropathy

Тип течения	Симметричные	Асимметричные
Прогрессирующие	Дистальная сенсомоторная полинейропатия. Вегетативная полинейропатия	–
Обратимые	Транзиторная гипергликемическая полинейропатия. Острая сенсорная полинейропатия. Проксимальная моторная нейропатия	Радикулоплексопатия. Множественная мононейропатия. Краниальные нейропатии

Таблица 2
Классификация диабетических нейропатий [6, 8]
Table 2
Classification of diabetic neuropathies [6, 8]

Диффузные нейропатии	
Диабетическая дистальная полинейропатия: – с первичным поражением тонких нервных волокон – с первичным поражением толстых нервных волокон – смешанный вариант поражения (наиболее частый)	
Автономные нейропатии	
– кардиоваскулярная форма – гастроинтестинальная форма – урогенитальная форма	– судомоторная форма – нераспознанная гипогликемия – нарушение функции зрачка
Мононейропатии	
Изолированные краниальные или периферические мононейропатии	
Множественные мононейропатии	
Радикулопатии и полирадикулопатии – радикулоплексопатии (люмбосакральная полирадикулопатия, проксимальная моторная амиотрофия) – торакальная радикулопатия	
Недиабетические нейропатии, часто встречающиеся при СД	
Компрессионные нейропатии, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, радикулоплексопатии, острая болевая нейропатия с поражением тонких нервных волокон, индуцированная лечением СД	

Одна из наиболее широко используемых классификаций с учетом клинических форм представлена в табл. 2.

Ниже представлены наиболее значимые варианты ДПН, знание клинических проявлений которых поможет их своевременной диагностике.

Диабетическая дистальная полинейропатия (ДДПН) – симметричная сенсорная или сенсомоторная полинейропатия с поражением длинных нервных волокон, которая может сопровождаться клинической симптоматикой или протекать бессимптомно. ДДПН развивается в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии.

Острая сенсорная ДПН развивается на фоне декомпенсации СД или кетоацидоза и характеризуется быстроразвивающейся спонтанной интенсивной жгучей или сверлящей болью, преимущественно в нижних конечностях. Начинаясь с дистальных отделов, боль распространяется на проксимальные отделы конечностей, часто локализуясь по передней поверхности бедер. Как правило, боль усиливается в ночное время, при малейшем соприкосновении с одеждой или постельным бельем, нарушая сон. Характерной особенностью является ослабевание боли при ходьбе или под действием холода. Несмотря на выраженные субъективные проявления, нарушения чувствительности при осмотре часто минимальны и могут быть представлены гиперестезией и аллодинией. Двигательные нарушения и выпадение сухожильно-периостальных рефлексов не характерны, а ограничение движений чаще обусловлено не мышечной слабостью, а болью. Эти особенности объясняются преимущественным вовлечением тонких нервных волокон, поэтому при электронейромиографии (ЭНМГ) не выявляется значимых патологических изменений. Характерна симметричность симптомов как субъективных, так и объективных. В ряде случаев клиническая картина острой сенсорной полинейропатии проявляется вскоре после начала инсулинотерапии или приема пероральных сахароснижающих препаратов. Типично развитие острой болевой и автономной симптоматики в течение 8 недель с момента значимого снижения гликемии. Снижение HbA1c на 2–3% за 3 месяца увеличивает риск болевой и автономной ДПН на 20%, а снижение HbA1c >4% за 3 месяца увеличивает указанный риск более чем на 80% [9, 10].

Хроническая сенсомоторная нейропатия. Наиболее частым типом ДПН (75%) является хроническая дистальная симметричная сенсомоторная ДПН. У многих пациентов неврологические нарушения обнаруживаются случайно при скрининговом обследовании или в момент выявления осложнений. Симптомы менее интенсивны, чем при острой болевой нейропатии, и имеют тенденцию к усилению к вечеру. Пациенты с ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон предъявляют жалобы на онемение, покалывание, ощущение «надетого носка». При неврологическом осмотре чаще всего выявляется снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, сенситивная атаксия вследствие нарушения проприоцепции, что может приводить к падениям и нарушению походки. В отдельных случаях развивается слабость в мышцах-разгибателях стоп, однако в целом мышечная слабость не рассматривается в качестве основного симптома. Характерной чертой хронической дистальной симметричной сенсомоторной ДПН является симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей. Степень сенсорных расстройств может колебаться от легких, субклинических (которые диагностируются только по изменениям электрофизиологических тестов) до тяжелых сенсомоторных расстройств,

сопровождающихся полной утратой чувствительности. На фоне симметричных сенсомоторных нарушений нередко присутствуют болевые феномены в виде жжения, острой, пронзающей боли, покалывания, болезненных судорог. На основании наличия или отсутствия болевой симптоматики с достаточной долей условности выделяют безболевую и болевую варианты течения этой патологии.

Для хронической болевой формы ДПН характерна волнообразность течения с периодами ремиссии и ухудшения с длительностью болевого синдрома более 3 мес. Также типичен суточный ритм симптомов: усиление к вечеру и в ночные часы. По своему механизму боль является нейропатической и возникает в результате прямого поражения Аδ- и С-волокон, а также взаимодействия ноцицептивных и антиноцицептивных путей на различных уровнях нервной системы. Эту боль можно условно разделить на спонтанную (стимулонезависимую) и вызванную (стимулозависимую). Спонтанная боль может беспокоить постоянно (жгучая боль) или возникать пароксизмально с длительностью болей от секунд до часов (стреляющая боль). Спонтанная боль обусловлена эктопической активностью ноцицептивных С-волокон в результате появления на них в условиях патологии большого числа натриевых каналов и изменения возбудимости болевых рецепторов, что вызывает их активацию при низкопороговых стимулах, чего не наблюдается в условиях нормы. Возможно также появление передачи возбуждения с одного волокна на другое – феномен эфептического возбуждения. Таким образом, усиливается болевая афферентация, что приводит в дальнейшем к изменению возбудимости ноцицептивных нейронов ганглия заднего корешка и заднего рога.

Клиническую картину определяет также и стадия развития ДПН. В табл. 3 представлена характеристика сенсомоторной (периферической) полинейропатии в зависимости от стадии ее развития.

Автономная (вегетативная) диабетическая нейропатия (ВН) встречается у 60% пациентов с СД с длительностью заболевания более 5 лет [4]. При диабете 1-го типа ВН возникает в среднем спустя 2 года после начала заболевания, в то время как при СД2 признаки ВН уже присутствуют, что объясняется длительной доклинической фазой СД. Проявления сенсомоторной и ВН в большинстве случаев развиваются параллельно, но иногда ВН выходит на первый план. При этом могут поражаться любые органы и системы, и по доминирующим проявлениям ВН условно подразделяют на кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную и судомоторную.

Основным клиническим проявлением кардиоваскулярного типа ВН является ортостатическая гипотензия, тахикардия покоя, снижение вариабельности сердечного ритма, снижение толерантности к физическим нагрузкам и безболевая ишемия миокарда. Развитие ортостатической гипотензии связано с симпатической денервацией артерий нижних конечностей и брюшной полости, в результате чего при переходе в вертикальное положение из горизонтального не происходит адекватного повышения сосудистого тонуса для обеспечения компенсаторного увеличения сердечного выброса и ударного объема. Тахикардия покоя с пульсом более 100 в минуту развивается вследствие парасимпатической денервации. Также характерно нарушение физиологических суточных колебаний артериального давления. Снижение суточных колебаний частоты сердечных сокращений и артериального давления вносит свой вклад в неблагоприятный исход заболевания и повышает риск внезапной смерти. В результате нарушения вегетативного обеспечения снижается переносимость

Таблица 3
Стадии развития сенсомоторной (периферической) полинейропатии
Table 3
Stages of development of sensorimotor (peripheral) polyneuropathy

Стадия	Характеристика
Стадия 0/1 Субклиническая нейропатия	■ Симптомов и признаков нет ■ Субклиническая нейропатия (стадия 1) может быть диагностирована в специализированных нейрофизиологических отделениях ■ Клинически нельзя провести дифференциальный диагноз между 0 и 1-й стадиями
Стадия 2 Клиническая нейропатия. Хроническая болевая форма	■ Наличие симптомов (усиливающихся ночью): жжение, острая боль, пронзающая боль ■ Покалывание ± ■ Отсутствие или нарушение чувствительности и снижение или отсутствие рефлексов
Острая болевая форма	■ Плохой контроль диабета, потеря веса ■ Диффузная боль (туловище) ■ Может наблюдаться гиперестезия ■ Минимальные чувствительные расстройства или вариант нормы при проведении периферического неврологического осмотра
Амиотрофия	■ Обычно встречается у пожилых людей с недиагностированным или плохо контролируемым диабетом типа 2. Проявляется мышечной слабостью, поражает, как правило, проксимальные мышцы нижних конечностей, начало подострое ■ Часто сопровождается болью, особенно по ночам, при минимальных чувствительных расстройствах
Безболевая форма в сочетании с полной/частичной потерей чувствительности	■ Отсутствие симптоматики либо онемение стоп, снижение температурной чувствительности, нарушение болевой чувствительности ■ Признаки снижения или отсутствия чувствительности с отсутствием рефлексов
Стадия 3 Поздние осложнения клинической нейропатии	■ Язвы стоп ■ Нейроостеоартропатия ■ Нетравматическая ампутация

физических нагрузок. При ВН чаще встречаются безболевы́е инфаркты миокарда, которые также являются одной из ведущих причин смерти пациентов с СД. Отсутствие боли при инфаркте миокарда затрудняет его своевременное выявление и приводит к задержке оказания неотложной помощи.

Гастроинтестинальный тип проявляется расстройством моторики на разных уровнях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также нарушениями секреции желудочно-кишечных гормонов и ферментов, которые контролируются вегетативной нервной системой. Одним из характерных синдромов диабетической ВН является диабетическая энтеропатия, проявляющаяся диареей, которая обычно развивается при длительном и неадекватно контролируемом СД. Диабетическая диарея не сопровождается болями в животе и протекает волнообразно, часто приводя к потере веса. Другим частым осложнением диабетической ВН, связанным с нарушением моторики кишечника, являются запоры. Следует также учитывать, что перистальтика ЖКТ может быстро изменяться при внезапном и значительном увеличении уровня глюкозы в крови.

Дисфункция мочеполовой системы проявляется нарушением мочеиспускания в форме затруднения опорожнения мочевого пузыря или императивного учащенного

мочеиспускания, что повышает риск развития инфекции мочеполовой системы. Эти нарушения, как правило, появляются на поздних стадиях при плохо контролируемом СД, тогда как эректильная дисфункция считается одним из наиболее ранних проявлений ВН и развивается вследствие нарушения функции парасимпатической системы.

Нарушение функции потовых желез (судомоторная дисфункция) проявляется патологией терморегуляции с плохой переносимостью жаркой погоды. Профузное потоотделение на лице и верхней части туловища после приема пищи является одним из наиболее характерных симптомов ВН.

Среди других проявлений ВН следует упомянуть невропатические отеки, которые возникают на стопах и голенях и часто усиливаются к вечеру. Причина отека – симпатическая денервация периферических сосудов, ведущая к вазодилатации и раскрытию артериовенозных анастомозов. Симпатическая денервация мозгового слоя надпочечников ведет к нарушению «распознавания» гипогликемии, что приводит к нарушению индуцированного гипогликемией выбросу норадреналина. Вовремя не распознанная гипогликемия нередко приводит к внезапной потере сознания и может быть одной из причин внезапной смерти у пациентов с СД.

Мононейропатии нередко протекают бессимптомно, а также могут сочетаться с классической дистальной симметричной ДПН, что затрудняет их своевременную диагностику. По патогенезу и характеру поражения периферических нервов разделяются на две группы.

Первая группа представляет собой туннельные нейропатии, возникающие вследствие сдавления нервов в местах, типичных для компрессии (нейропатия срединного нерва на уровне запястного канала, нейропатия локтевого нерва на уровне кубитального канала). Вследствие гипергликемии в периферических нервах происходит нарушение аксонального транспорта и другие биохимические изменения в нервном волокне [11]. Поэтому нервы становятся более уязвимыми в анатомически узких местах и при небольшом внешнем воздействии (сдавление, натяжение) развивается их субклиническое или клиническое повреждение, причем частота туннельных невропатий возрастает по мере увеличения продолжительности СД.

Вторая группа – это мононейропатии и множественные мононейропатии, которые характеризуются острым началом, болевым синдромом и спонтанным восстановлением в течение 6 мес. Эти формы развиваются вследствие развития ишемии периферических нервов.

Проксимальная диабетическая амиотрофия (ПДА) – проксимальная диабетическая радикулоплексопатия, синдром Брунса – Гарланда. ПДА развивается вследствие аутоиммунного поражения мелких сосудов эндонервия и перинервия с последующим развитием ишемии нервных корешков и сплетений. Как правило, при этой форме поражается пояснично-крестцовое сплетение, но также могут вовлекаться шейное и плечевое сплетение. Чаше ПДА встречается у мужчин, страдающих СД2, но описаны случаи развития ПДА и у женщин [12]. Начало заболевания может быть острое или подострое в виде интенсивных нейропатических болей в пояснице и передней поверхности бедра, усиливающихся в ночное время. Боли по характеру могут быть стреляющими, глубинными ноющими, жгучими, напоминающими электрический ток, часто сопровождаются аллодинией. С течением времени (от нескольких суток до нескольких недель) в пораженной конечности развиваются мышечная слабость

и атрофии. Отмечается снижение или выпадение коленных рефлексов. Особенность клинической картины ПДА имеет большую схожесть с вертеброгенной (дискогенной) патологией, в частности радикулоишемией L4, L5, S1-корешков, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с назначением дополнительных методов исследования. Ахилловы рефлексы также могут быть снижены, а чувствительные нарушения непостоянны и представлены гипестезией на передней поверхности бедра или в дистальных отделах ног вследствие сопутствующей ДПН. Иногда наблюдается двустороннее поражение корешков и сплетений с развитием «диабетической параплегии».

■ ДИАГНОСТИКА

В клинической практике в большинстве случаев диагноз ДПН основывается на выявлении боли и/или характерных сенсорных симптомов, результатах физикального обследования, оценки неврологического статуса и нейрофизиологических исследований. Важное значение имеет сбор анамнеза, который позволяет получать необходимую информацию об изменениях в организме, определять степень развития болезни, выяснить локализацию сенсорных нарушений и боли, их распространенность, интенсивность и длительность. Следует отметить, что пациенты не всегда могут полно и точно описать свои ощущения, поэтому использование специальных шкал и опросников приобретает особую актуальность, особенно при нейропатиях тонких волокон, которые часто не выявляются стандартными электрофизиологическими методами. Так, например, для идентификации нейропатической боли (НБ) широко используется диагностический опросник нейропатической боли 4 (DN4), опросник для выявления боли (Pain DETECT), опросник стандартизированной оценки боли (StEP) и др. Каждая шкала характеризует НБ по констатации позитивных и негативных симптомов и знаков, включающих спонтанную боль, парестезии, дизестезии, аллодинию, двигательный и чувствительный дефект. В настоящее время одним из самых чувствительных в отношении выявления НБ является опросник DN4, что позволяет использовать ее в качестве скрининга при ДПН.

При проведении клинического осмотра необходимо исследовать тактильную, температурную и болевую чувствительность. Обязательным также является исследование вибрационной чувствительности при помощи градуированного камертона. Если пациент не ощущает частоту колебаний 128 Гц, это свидетельствует о сниженной чувствительности и развитии ДПН. Отсутствие сухожильно-периостальных рефлексов (ахиллова, коленного) также говорит о поражении нервов. Дополнительными могут быть симптомы поражения периферических симпатических волокон на стопах: сухость кожи, ороговелость, изменение (повышение) температуры и цвета (покраснение) кожи.

Для уточнения диагноза применяют современные электрофизиологические инструментальные методы исследования: электронейромиографию, тепловизионное исследование, ультразвуковую доплерографию, реовазографию, а также методы количественной оценки болевой и температурной чувствительности. Исследование периферической нервной системы с помощью нейромиографии осуществляется с целью получения наиболее объективной информации о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон. При ЭНМГ-исследовании определяется аксонально-демиелинизирующий характер нарушения проведения с признаками локального

поражения нервов в виде увеличения дистальной (резидуальной) латенции или локального снижения скорости распространения возбуждения. Перспективным методом диагностики туннельных нейропатий при СД является ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов. У пациентов при УЗИ часто выявляется увеличение площади поперечного сечения нерва как в местах, типичных для компрессии, так и в других местах в отсутствие клинических симптомов. Полученные результаты подтверждают наличие морфологических изменений в периферических нервах у пациентов с СД, что делает их чувствительными к компрессии [13].

Высокоинформативными методами диагностики ДПН, особенно в атипичных случаях, являются биопсия икроножного нерва и кожно-пункционная биопсия с иммуногистохимическим исследованием. Комплексный подход к диагностике ДПН, основанный на знании клинических особенностей с использованием специфических методов исследования, позволяет выявить поражение периферических нервов на ранних стадиях заболевания, что особенно важно для своевременного назначения эффективной терапии.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Многофакторный характер патогенеза ДПН определяет различные подходы к лечению, включая лекарственную терапию, направленную на улучшение метаболизма нервной ткани. Основные направления лечения – воздействие на патогенез заболевания и назначение симптоматических средств. Патогенетическое лечение ДПН включает компенсацию углеводного обмена (проводит эндокринолог) с назначением средств нейрометаболического действия, предотвращающих основные пути повреждения периферических нервов и стимулирующих регенеративные нейропластические процессы.

К препаратам патогенетического действия относится альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, которая является мощным липофильным антиоксидантом. Оптимальным считается назначение в начале лечения внутривенного капельного введения альфа-липоевой кислоты (600 мг на 200 мл физиологического раствора) в течение 3 недель (15 капельниц) с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток (один раз в день за 30–40 минут до еды) в течение 1–2 месяцев. К препаратам, которые улучшают метаболизм пораженных нервных структур, традиционно относятся витамины группы В, что обусловлено их нейротропными свойствами. Применение нейротропных комплексов витаминов группы В улучшает скорость проведения нервного импульса, ускоряет репаративные процессы в периферическом нерве, стимулирует адаптивную нейропластичность и снижает выраженность болевого синдрома. Витамин В₁ участвует в синтезе ацетилхолина, а В₆ – в синтезе нейромедиаторов, передаче возбуждения. Витамин В₁₂ улучшает трофику периферических нервов.

Направление патогенетической терапии во многом предопределяет прогноз, но несмотря на проводимые длительные курсы данной терапии, не всегда можно добиться быстрого и очевидного клинического улучшения, в том числе и регресса болевого синдрома при ДПН. В то же время даже при негрубой ДПН наличие выраженного болевого синдрома часто приводит к нарушениям сна, депрессии, тревоге и социальной дезадаптации. Именно поэтому параллельно с патогенетической терапией чрезвычайно важно проводить своевременную симптоматическую терапию НБ.

Нужно иметь в виду, что простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болей при ДПН не рекомендуются из-за их неэффективности. К сожалению, в мире более 60% пациентов с НБ по-прежнему получают эти препараты, что недопустимо и чрезвычайно опасно при длительном применении (осложнения со стороны ЖКТ, печени и крови) [14]. Боль при полинейропатии можно контролировать с помощью нескольких групп средств, воздействующих на разные механизмы нейропатической боли. К ним относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики и опиоидные анальгетики.

Среди антиконвульсантов, применяемых при лечении болевой ДПН, наиболее эффективными являются габапентин и прегабалин [15, 16]. Механизм действия габапентина и прегабалина основан на способности связываться с альфа-2-дельта-субъединицами потенциал-зависимых кальциевых каналов периферических сенсорных нейронов. Это приводит к снижению входа кальция в пресинаптический нейрон, в результате чего уменьшается высвобождение главных медиаторов боли (глутамата, норадреналина и субстанции Р) перевозбужденными нейронами, что сопровождается редукцией болевого синдрома. Оба препарата обладают хорошей переносимостью и высокой эффективностью, наблюдаемой уже на 1-й неделе лечения. Начальная доза габапентина – 300 мг на ночь. Затем суточную дозу постепенно увеличивают каждые 3–5 дней на 300 мг, переходя на трехкратный прием. По показателям эффективности и безопасности прегабалин примерно соответствует габапентину, но в отличие от последнего обладает линейной фармакокинетикой. Также прегабалин применяется при тревожных расстройствах и способствует нормализации сна. Диапазон суточных доз прегабалина – 150–600 мг/сут в 2 приема.

Обезболивающее действие трициклических антидепрессантов (ТЦА) связано с ингибированием ими обратного захвата серотонина и норадреналина, вследствие чего происходит усиление нисходящей активности норадренергических и серотонинергических систем, оказывающих тормозящее влияние на проведение болевых импульсов по ноцицептивным путям. Наиболее распространенными препаратами этой группы, применяемыми для лечения болевых полинейропатий, являются амитриптилин и имипрамин [17]. Следует помнить, что при применении трициклических антидепрессантов возможно развитие побочных реакций, связанных с антихолинергическим действием, ортостатической гипотензии и нарушений ритма сердца. Противопоказаниями к назначению трициклических антиконвульсантов являются нарушения сердечной проводимости, застойная сердечная недостаточность, нарушение уродинамики вследствие гиперплазии предстательной железы, атонии мочевого пузыря, закрытоугольная глаукома. Начальная доза амитриптилина составляет 10–12,5 мг на ночь, затем дозу постепенно увеличивают на 10–25 мг каждые 7 дней до достижения эффекта (максимально до 150 мг/сут). При плохой переносимости ТЦА возможно применение тетрациклических антидепрессантов (мапротилина, 25–100 мг/сут) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксина, 150–225 мг/сут, или дулоксетина, 60–120 мг/сут) [18].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) оказывают менее отчетливый противоболевой эффект, но в то же время вызывают и меньше побочных действий. Они показаны главным образом в тех случаях, когда боль связана с депрессией, а пациент плохо переносит другие антидепрессанты [18].

СИОЗС, типичным представителем которых является пароксетин (рексетин), остаются препаратами первого ряда, которые чаще всего назначаются для лечения депрессии и тревоги вообще благодаря их хорошей переносимости и отсутствию необходимости в длительном титровании дозы. По этой причине пароксетин может с успехом применяться при лечении болевой ДПН у пожилых пациентов с сопутствующей соматической патологией.

Использование опиоидов для лечения пациентов с синдромом возможно только при отсутствии эффекта от других препаратов. Среди опиоидов наиболее эффективными при лечении болевой ДПН оказались оксикодон в дозе 37–60 мг/сут и трамадол (препарат, обладающий низкой аффинностью к опиоидным μ -рецепторам и одновременно являющийся ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина). Лечение трамадолом начинают с дозы 50 мг на ночь (или 25 мг 2 раза в день), спустя 5–7 дней дозу увеличивают до 100 мг/сут. Опиоиды ценятся за их болеутоляющие свойства, но препараты этого класса вызывают в организме и чрезвычайно выраженные и опасные побочные эффекты.

Нефармакологические методы лечения ДПН включают психотерапию, бальнеотерапию, фототерапию, магнитотерапию, электрофорез, диадинамические токи, электростимуляцию паретичных мышц, чрескожную электронейростимуляцию, иглорефлексотерапию. Цель физиотерапии ДПН – достижение анальгетического, противовоспалительного эффекта, улучшение проведения импульсов по нервам, ускорение процессов регенерации нервных волокон, улучшение кровообращения в периневральных тканях. Высокой эффективностью обладает электростимуляция спинного мозга, которая используется для лечения болевой диабетической нейропатии [19]. Хирургическое лечение с использованием имплантации стимуляторов производят у пациентов с рефрактерными к фармакотерапии болевыми синдромами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПН характеризуется клиническим полиморфизмом. Появление тех или иных симптомов зависит от того, какой класс волокон вовлечен в патологический процесс, а также от наличия коморбидных состояний (тревоги, депрессии, заболеваний внутренних органов и т. д.). Правильная и своевременная постановка диагноза, а также распознавание сопутствующих заболеваний позволят провести эффективное патогенетическое лечение ДПН. При этом выбор препаратов осуществляется индивидуально со своевременной оценкой эффективности и безопасности лечения, а при необходимости производится замена препаратов и/или назначается комбинированная терапия. Ниже представлены рекомендации по индивидуальному выбору препаратов для обезболивания при ДПН [20].

Индивидуальный выбор препарата следует проводить с учетом:

- доказанной эффективности;
- переносимости с учетом профиля пациента;
- возраста пациента;
- сопутствующих заболеваний;
- сопутствующей медикаментозной терапии;
- стоимости и предпочтений пациента.

Критерии выбора препарата первой линии в зависимости от сопутствующих состояний:

- пациенты старческого возраста – прегабалин, габапентин, реже дулоксетин;
 - пациенты с почечной недостаточностью – прегабалин, габапентин, амитриптилин, реже дулоксетин;
 - пациенты с печеночной недостаточностью – прегабалин, габапентин, реже амитриптилин;
 - пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями – прегабалин, габапентин, дулоксетин;
 - пациенты с нарушением сна, а также хронической патологической тревогой (ее частота при СД 15–60%) – прегабалин, габапентин;
 - пациенты с депрессией – дулоксетин, амитриптилин.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Papanas N., Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud.*, 2015;12(1–2):48–62. <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.48>.
2. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.*, 2005;352(4):341–350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA032782>.
3. Maffi P., Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol.*, 2017;60:1–5.
4. Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Stokov I.A. Diabetic and non-diabetic polyneuropathies in patients with diabetes mellitus. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*, 2018;118(4):113–120. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120>.
5. Levin O.S. Polyneuropathy. Manual for doctors. M.: MED-Inform Agency; 2016. (in Russian)
6. Khramilin V.N., Davydov O.S. Painful diabetic polyneuropathy: diagnosis and treatment from the perspective of evidence-based medicine. *Russian Journal of Pain*, 2021;19(4):44–59. <https://doi.org/10.17116/pain20211904144>. (in Russian)
7. Zinov'eva O.E., Kazantseva Yu.F. Pathogenetic therapy of dysmetabolic polyneuropathies. *Difficult Patient*, 2011;7:38–45. (in Russian)
8. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
9. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*, 2015;138(Pt1):43–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>.
10. Gibbons C.H. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. *Curr Diab Rep.*, 2017;17(12):127. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0960-6>.
11. Rota E., Morelli N. Entrapment neuropathies in diabetes mellitus. *World Diabetes*, 2016;15(7):342–353.
12. Isaikin A.I., Kavelina A.V., Zinov'eva O.E. Diabetic proximal amyotrophy (clinical case). *Medical Council*, 2014;2:46–5. (In Russian)
13. Lozeron P., Nahum L., Lacroix C. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol.*, 2002;249:569–575.
14. Turbina L.G., Gordeev S.A., Zus'man A.A. The use of antidepressants of different pharmacological groups in complex therapy of the painful form of diabetic polyneuropathy. *Diabetes mellitus*, 2012;15(3):67–73. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6088>. (In Russian)
15. Arezzo J.C., Rosenstock J., LaMoreaux L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol.*, 2008;8:33.
16. Backonja M., Glanzman R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.*, 2003;25:81–104.
17. Davies M., Brophy S., Williams R. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006;29:1518–1522.
18. Fennerup N.B., Otto M., McQuay N.J. Algorithm of neuropathic pain treatment. *Pain*, 2005;118:289–305.
19. Denisova N.P., Rogov D.Yu., Rzaev D.A. Spinal cord stimulation in the treatment of chronic pain syndromes. *Journal "Problems of Neurosurgery" N.N. Burdenko*, 2016;80(2):47–52. <https://doi.org/10.17116/neiro201680247-52>. (in Russian)
20. Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N. Diagnosis and rational therapy of painful diabetic peripheral neuropathy: interdisciplinary expert consensus. *Diabetes mellitus*, 2019;22(4):305–327. <https://doi.org/10.14341/DM9625> (in Russian).

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

ИТОМЕД®

itopride hydrochloride 50 mg

Прокинетик с двойным механизмом действия на моторику ЖКТ

Чувство переполнения после еды

Тошнота и рвота

Вздутие

Изжога

Функциональная диспепсия

ГЭРБ

Гастропарез

- Ускоряет опорожнение желудка
- Оказывает противорвотное действие
- Может применяться длительно - в клинических испытаниях максимальный период применения 8 недель



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Имеются противопоказания, нежелательные реакции. Применение у детей, подростков до 18 лет, в период лактации - противопоказано. Возможно применение во время беременности, если терапевтические преимущества превышают потенциальный риск. Реклама. Производитель PRO.MED.CS. Praha a.s.

PRO.MED.CS
Praha a.s.



MED-INTERPLAST®
Вместе - для здоровья каждого!



Мараховский Ю.Х.¹, Жарская О.М.¹, Карасева Г.А.¹, Василевская С.А.¹,
Адаменко Е.И.¹, Панес О.Н.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский
университет», Минск, Беларусь

² 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Уточнение эффективности и безопасности итоприда при необследованной диспепсии на основе самооценки пациентов и с учетом их метаболического статуса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 10.05.2024

Принята: 11.06.2024

Контакты: eiadamenko@mail.ru

Резюме

Проведенное контролируемое рандомизированное сопоставительное исследование по уточнению эффективности и безопасности лекарственного средства итоприда у пациентов с необследованной диспепсией на основе самооценки пациентов и с учетом их метаболических характеристик позволило получить ряд новых данных. Всего в соответствии с критериями включения/исключения в исследование на визите скрининга включено 20 волонтеров, не имеющих существенной структурной патологии, т. е. число наблюдений (N) в этой группе составило 20 случаев (N=20). При этом все 20 человек начали лечение лекарственным средством Итомед. После рандомизации 10 человек получали лечение с эскалацией дозы (со 100 до 200 мг/сут). Суммарный спектр клинических проявлений в выбранной группе соответствует функциональным желудочно-кишечным расстройствам в виде диспепсии, одним из механизмов которых является развитие расстройства моторики эзофагагастродуоденальной зоны.

По клиническим проявлениям положительный эффект отмечен у 16 человек (80%; 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 – полный (70%; 95% ДИ (Fisher's) 45,7–88,1). Разность в эффективности лечения группы с эскалацией дозы в сравнении с группой без эскалации не достоверна (Chi-square (df=1)=1,25, p=0,26 и Fisher exact p, one-tailed=0,29, two-tailed=0,58). По самооценке удовлетворенности лечением пациенты отметили следующее: значительная и полная степень облегчения составляет 80% при 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3. Сопоставление эффективности лечения группы А (с эскалацией дозы) [90% (95% ДИ (Fisher's) 55,5–99,7)] и В (без эскалации) [70% (95% ДИ (Fisher's) 34,8–93,3)] по эффективности методом частотных таблиц (таблица 2×2) показало отсутствие статистической достоверности (Chi-square (df=1)=1,25, p=0,26 и Fisher exact p, one-tailed=0,29, two-tailed=0,58). Клинически значимая нежелательная реакция (НР) отмечена у 1 добровольца в виде послабления

стула легкой степени выраженности, не нуждающаяся в отмене препарата. Частота НР составила 5% при 95% ДИ (Fisher's)=0,1–24,9. У этого субъекта, по антропометрическим данным, имела место метаболическая дисфункция.

Достоверная прямая положительная корреляция обнаружена со значениями следующих компонентов массы тела: активная клеточная масса (АКМ (кг)) должная $r=0,50$, $p=0,044$, АКМ (кг) измеренная $r=0,57$, $p=0,008$; общий объем жидкости (ОЖ (л)) должный $r=0,46$, $p=0,044$; ОЖ (л) измеренный $r=0,50$, $p=0,025$; объем внеклеточной воды (ОВнек. (л)) должный $r=0,46$, $p=0,044$; объем внутриклеточной воды (ОВвук. (л)) измеренный $r=0,45$, $p=0,044$, должный $r=0,46$, $p=0,044$.

Содержание глюкозы после 30 дней лечения оказалось ниже в сравнении с днем начала лечения (медиана с 25-м и 75-м квартилями), $Me=4,7$ при $Q25/75=4,5-5,1$ в сравнении с $Me=5,3$ при $Q25/75=5,0-5,6$. Обнаружена достоверная разность в содержании мочевины в крови: $Me=5$ при $Q25/75=4,8-5,9$ в сравнении с $Me=6,0$ при $Q25/75=5,1-7,0$. По лабораторно-биохимическим показателям безопасности нежелательных реакций не обнаружено.

Оценка состояния печени по данным транзистентной эластографии выявила достоверное влияние приема препарата Итомед на стеатоз печени с шансом снижения (OR) степени стеатоза 5,4 при 95% ДИ 1,08–27,08.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность применения итоприда (Итомед) у пациентов с необследованной диспепсией. Новыми являются данные о наличии сопряженности эффективности лечения с метаболическими показателями: величиной активной клеточной массы, компонентов массы тела, участвующих в водно-электролитном обмене, степени гликемии и стеатоза печени.

Ключевые слова: итоприд, эффективность, безопасность, метаболическая дисфункция, стеатоз печени

Marakhovskiy Yu.¹, Zharskaya O.¹, Karaseva G.¹, Vasilevskaya S.¹, Adamenko E.¹, Panes V.²

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

² 10th City Clinical Hospital of Minsk, Minsk, Belarus

Itopride Effectiveness and Safety Clarify in Patients with Unexamined Dyspepsia Based on Self-Assessment and Considering their Metabolic Status

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 10.05.2024

Accepted: 11.06.2024

Contacts: eiadamenko@mail.ru

Abstract

A controlled, randomized, comparative study to clarify the effectiveness and safety of the drug itopride in patients with unexamined dyspepsia based on the patients'

self-assessment, and taking into account their metabolic characteristics, allowed us to obtain a number of new data. In total, in accordance with the inclusion/exclusion criteria, 20 volunteers who did not have significant structural pathology were included in the study at the screening visit, i. e. the number of observations (N) in this group was 20 cases (N=20). At the same time, all 20 people began treatment with the drug Itomed. After randomization, 10 people received treatment with dose escalation (from 100 to 200 mg/day). The total spectrum of clinical manifestations in the selected group corresponds to functional gastrointestinal disorders in the form of dyspepsia, one of the mechanisms of which is the development of motility disorders in the esophago-gastro-duodenal zone.

According to clinical manifestations, a positive effect was observed in 16 people (80%; 95% CI (Fisher's) 56.3–94.3), of which 2 had a partial effect, 14 had a complete effect (70%; 95% CI (Fisher's) 45.7–88.1). The difference in treatment effectiveness of the group with dose escalation compared to the group without escalation is not significant (Chi-square (df=1)=1.25, p=0.26 and Fisher exact p, one-tailed=0.29, two-tailed=0.58). According to self-assessment of satisfaction with treatment, patients noted the following: a significant and complete degree of relief is 80% with 95% CI (Fisher's) 56.3–94.3. Comparison of the effectiveness of treatment of group A (with dose escalation) [90% (95% CI (Fisher's) 55.5–99.7)] and B (without escalation) [70% (95% CI (Fisher's) 34.8–93.3)] based on the effectiveness of the frequency tables method (table 2x2) showed a lack of statistical significance (Chi-square (df=1)=1.25, p=0.26 and Fisher exact p, one-tailed=0.29, two-tailed=0.58). A clinically significant adverse reaction (AR) was noted in one volunteer in the form of loose stools, mild, and did not require discontinuation of the drug. The incidence of ADR was 5%, with 95% CI (Fisher's) 0.1–24.9. This subject had anthropometric evidence of metabolic dysfunction.

A reliable direct positive correlation was found with the values of the following components of body weight: active cell mass (kg) due $r=0.50$, $p=0.044$, measured $r=0.57$, $p=0.008$; total fluid volume due $r=0.46$, $p=0.044$, measured $r=0.50$, $p=0.025$; volume of extracellular water due $r=0.46$, $p=0.044$, measured $r=0.45$, $p=0.044$, due $r=0.46$, $p=0.044$. Glucose content after 30 days of treatment was lower compared to the day of treatment initiation (median with 25 and 75 quartiles) $Me=4.7$ with $Q25/75=4.5-5.1$, compared to $Me=5.3$ with $Q25/75=5.0-5.6$. A significant difference was found in the content of urea in the blood: $Me=5$ at $Q25/75=4.8-5.9$, compared with $Me=6.0$ at $Q25/75=5.1-7.0$. Laboratory and biochemical safety indicators revealed no adverse reactions.

Assessment of the condition of the liver according to transient elastometry revealed a significant effect of taking the drug Itomed on liver steatosis, with the chance of reducing (OR) the degree of steatosis 5.4 with 95% CI 1.08–27.08.

In summary, this study demonstrated good efficacy and safety of itopride (Itomed) in patients with undiagnosed dyspepsia. New data are available on the correlation between the effectiveness of treatment and metabolic indicators: the amount of active cell mass, body weight components involved in water-electrolyte metabolism, the degree of glycemia and liver steatosis.

Keywords: itopride, effectiveness, safety, metabolic dysfunction, hepatic steatosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Проявления диспепсии относятся к наиболее распространенным симптомам на этапе первичной медицинской помощи и составляют 20–40% среди всех гастроэнтерологических жалоб, с которыми пациенты обращаются к врачу [1]. Уточнить вариант диспепсии при первичном обращении пациента, особенно на амбулаторном приеме, достаточно сложно, при этом ситуация усложняется ограниченностью времени первичного приема и широким кругом заболеваний для дифференциального диагноза [2].

Эксперты консенсуса [3] Объединенной европейской гастроэнтерологической организации (UEG) и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (ESNM) по функциональной диспепсии отмечают следующее. Раннее насыщение, чувство переполнения в животе, боль в эпигастрии и жжение в эпигастрии – это основные симптомы диспепсии, определенные в Римских критериях IV пересмотра (уровень согласия 98%). Дополнительно в этом консенсусе отмечено, что функциональная диспепсия (ФД) – главный источник расходов на здравоохранение, затрат пациентов, потери производительности труда. Кроме того, функциональная диспепсия связана со значительным снижением качества жизни.

Вышеизложенное ярко демонстрирует многообразие симптомов диспепсии, затрудняющих четкое определение ее варианта при первичном обращении пациента, наряду с существенным социальным значением диспепсии.

Сопряженность диспепсии с метаболическими характеристиками отмечена в ряде публикаций. Так, у пациентов с ФД были обнаружены метаболические нарушения, такие как аномальные уровни кальция и тяжелых металлов в плазме [4], ацилированного грелина [5], содержание холецистокинина (ССК) [6], серотонина (5-НТ) [7], гастрина и лептина [8].

Имеются доказательства того, что ожирение, особенно абдоминально-висцеральное, связано с более высоким риском развития заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), эрозивный эзофагит, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ФД и рак желудочно-кишечного тракта [9]. Диспепсия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) носила дисмоторный характер. Наличие диспепсии было связано с длительностью СД 2, наличием диабетической ретинопатии, нейропатии и ишемической болезни сердца. Симптомы были обусловлены наличием диабетической ретинопатии, нейропатии и ишемической болезни сердца, а также уровнем гликированного гемоглобина A1c и постпрандиальной глюкозы [10].

Появляется все больше доказательств того, что диспепсия ассоциирована с серией показателей метаболизма, особенно при использовании сочетания высокопроизводительных аналитических методов, таких как ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) и газовая хроматография/масс-спектрометрия (ГХ/МС), а также многомерного статистического анализа. Такой методический подход называют метаболомным подходом, который обеспечивает глобальный обзор комплексной реакции организма на стимул. В одном из таких исследований использовали метаболомику на основе ¹H ЯМР для характеристики изменений метаболических профилей в плазме пациентов с ФД и были действительно обнаружены глубокие изменения между пациентами с ФД и здоровыми людьми как в малых метаболитах, так и в липопротеинах. Результаты показали, что у пациентов с ФД определяются относительно более высокие

уровни глюкозы, ацетата, ЛПВП и PtdCho, а также более низкие уровни лактата, лейцина/изолейцина, N-ацетилгликопротеинов и ЛПНП/ЛПОНП по сравнению с пациентами без ФД [11].

В публикации 2024 г. авторы отметили, что неперенным фактором является влияние на ось мозг – кишечник и часто присутствующих при метаболическом синдроме психологических расстройств, таких как тревога, депрессия и негативные эмоции, что усугубляет симптомы желудочно-кишечных функциональных нарушений, и прежде всего диспепсии [12].

Таким образом, формируется необходимость учитывать метаболический статус при функциональной диспепсии как возможный дополнительный показатель характеристики вариантности диспепсии и эффективности проводимого лечения. Однако в настоящее время имеются единичные исследования метаболических характеристик при проведении медикаментозного лечения ФД.

Обоснование необходимости клинического исследования

Среди зарегистрированных в республике лекарственных средств для лечения заболеваний органов пищеварения значится Итомед.

Итомед содержит в качестве активного вещества итоприда гидрохлорид (50 мг в таблетке). По АТХ относится к группе A03FA – Стимуляторы моторики. По нозологическим формам в МКБ-10 включено: K29 – Хронический гастрит неуточненный, K30 – Диспепсия, R10.1 – Боли, локализованные в области верхней части живота, R11 – Тошнота и рвота, R12 – Изжога, R14 – Метеоризм и родственные состояния, R63.0 – Анорексия.

Итоприд – прокинетическое средство, имеющее отличный от существующих механизм действия: путем как противодействия дофаминовым рецепторам, так и ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Он не только стимулирует высвобождение ацетилхолина, но и ингибирует его деградацию, тем самым стимулируя моторику ЖКТ.

По данным литературы, существует несколько хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по эффективности итоприда при лечении функциональной диспепсии, при этом сообщаемая эффективность была противоречивой, ввиду чего был проведен метаанализ ранее опубликованных высококачественных РКИ. В исследовании Choung RS с соавт. в группе пациентов с диспепсией, принимавших итоприд, по сравнению с контрольной группой (прием препарата сравнения) значительно улучшались баллы при ответах на опросник (GPA) по уменьшению симптомов раннего насыщения и постпрандиальной тяжести в эпигастрии. Вместе с тем итоприд не показал преимуществ по отношению к препарату сравнения в уменьшении чувства дискомфорта в эпигастрии, что может быть по причине действия итоприда, заключающегося в усилении постпрандиальной рецептивной релаксации желудка [13] и моторики желудочно-кишечного тракта [14]. Чтобы дополнительно оценить эффективность итоприда в улучшении симптомов у пациентов с диспепсией, в ряде исследований использовали Лидский опросник (Leeds Dyspepsia Questionnaire – LDQ) для оценки симптомов пациентов с диспепсией на исходном уровне и после лечения. Результаты свидетельствуют о том, что препарат может значительно снизить показатели LDQ у пациентов с диспепсией, демонстрируя таким образом свою эффективность более убедительно. Что касается

безопасности, было показано, что частота нежелательных реакций для итоприда не выше, чем для домперидона, мосаприда или плацебо. Нежелательными реакциями, связанными с итопридом, были главным образом боль в животе и диарея – все они были от легкой до умеренной степени тяжести, без клинически связанных изменений на электрокардиограмме, особенно удлинения интервала QT. Это, по-видимому, отличает его от других прокинетиков, возможно, потому что полярность итоприда в значительной степени препятствует его проникновению в мозг [15]. Кроме того, по сравнению с другими антагонистами дофаминовых рецепторов итоприд вызывал гораздо более низкую частоту нежелательных реакций (НР) со стороны ЦНС и гиперпролактинемию. Между тем отмечено меньше лекарственных взаимодействий итоприда по сравнению с другими прокинетическими агентами [16], вероятно, потому что итоприд метаболизируется флавиномонаоксигеназой, в то время как мозаприд и другие прокинетики – ферментом CYP3A4. Хотя технически для диагностики функциональной диспепсии требуется нормальная эндоскопия, полезность данного исследования у всех пациентов с типичными симптомами минимальна; его выполнение должно быть ограничено людьми в возрасте 55 лет и старше или теми, у кого есть тревожные симптомы, такие как потеря веса или рвота [17].

Основанием для учета метаболических характеристик в оценке эффективности и безопасности итоприда является публикация 2019 г. [18], в которой показано, что итоприд эффективен в устранении симптомов сниженной моторики ЖКТ у пациентов с СД в сочетании со значительным улучшением гликемических индексов.

На сайте ClinicalTrials.gov (на 05/02/2024) по ключевому слову itopride обнаружено 27 исследований с применением итоприда, из которых 12 исследований относятся к диспепсии, 5 – к патологии кишечника, 3 – к оценке изжоги, т. е. 67% (95% ДИ (Fisher's) 46,0–83,5) посвящены расстройствам моторики. Особо следует отметить исследование NCT05966025, посвященное метаболически ассоциированной жировой болезни печени: Potential Benefits of Itopride in the Management of Patients With Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). Представленное направление исследования свидетельствует о предполагаемом метаболическом эффекте итоприда. Тем более что имеются сведения о наличии различных метаболических нарушений при функциональных гастроинтестинальных расстройствах (ФГИР). Метаболические нарушения связаны с изменениями состава и функции микробиоты кишечника. Определенные классы метаболитов микробиоты, особенно желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), N-оксид триметиламина, триптофан и производные индола, вовлечены в механизмы метаболических нарушений.

Выполненное метаболомное и метагеномное профилирование образцов стула и сыворотки на основе когорт открытия (n=330) и проверки (n=101) [19] подтверждает наличие существенных метаболических расстройств при ФГИР. Более того, удалось установить, что такие пациенты имеют уникальный метаболомический профиль мочи, по сравнению с пациентами с язвенным колитом в клинической ремиссии или здоровыми субъектами [20].

Представленные выше данные позволяют предположить, что исследования итоприда с оценкой метаболических характеристик могут дать важную информацию о патофизиологии и биомаркерах, позволяющих дополнительно дифференцировать особенности лекарственных эффектов.

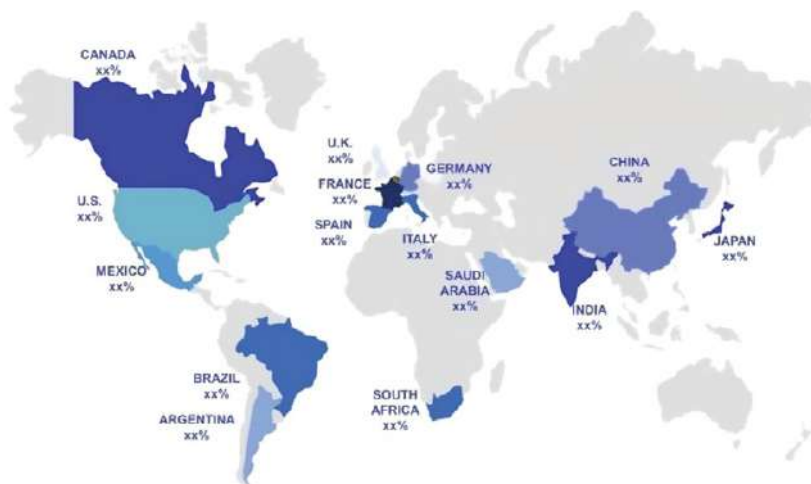


Рис. 1. Глобальная востребованность итоприда

Примечание: степень насыщенности цвета соответствует большей востребованности [21].

Fig. 1. Global demand for Itopride

Note: the degree of color saturation corresponds to a greater demand [21].

О существенном значении итоприда свидетельствует недавний анализ глобальной востребованности (спрос на препарат), выкопировка которой представлена на рис. 1.

Выполненный поиск информации по итоприду позволил установить нижеследующее.

В базе данных PubMed имеется всего 471 публикация, за последние 10 лет – 371 (с 2014 по 2024 г. в базе PubMed (itopride [Supplementary Concept] OR itopride [All Fields] AND 2014/02/17 [PDat]: 2024/02/14 [PDat])). Полученные файлы с текстом тезисов были дополнительно оценены с помощью Microsoft Bing. Microsoft Bing, обычно называемый Bing, – это поисковая система, принадлежащая и управляемая Microsoft. Мы, подписчики Copilot Pro (искусственного интеллекта), создаем собственные GPT, используя функцию разработки пользовательских GPT, что позволило нам провести дополнительный анализ публикаций и выделить основные по термину itopride. Были исключены исследования, которые имели низкое методологическое качество, небольшой размер выборки или недостаточность данных. Суммарное число исследований по разделу, относящемуся к медицине, составило 164, из которых доступных для полноценного анализа оказалось 48. Из обзорных публикаций (35) систематизированных обзоров высокого качества оказалось 12.

Приведем основные сведения из числа систематизированных обзоров.

Так, в публикации в 2021 г. [22] авторы отмечают следующее. Итоприд, агент, обладающий антагонистическими свойствами к рецепторам дофамина 2-го типа, а также свойствами ингибирования ацетилхолинэстеразы, ускоряет опорожнение желудка

у пациентов с диабетическим гастропарезом и используется в Азии в качестве терапии функциональной диспепсии. Исследования II фазы итоприда при функциональной диспепсии показали улучшение симптомов у пациентов с функциональной диспепсией. К сожалению, исследования III фазы итоприда при функциональной диспепсии не обнаружили эффективности, в связи с чем этот агент больше не используется для лечения гастропареза.

Напомним про механизм ингибирования холинэстеразы. Такой эффект сопровождается повышением времени присутствия ацетилхолина в нейромедиаторных процессах. В синаптической щели за баланс ацетилхолина отвечает специальный фермент – ацетилхолинэстераза. Ацетилхолин по своей природе является нестойким веществом и легко разрушается ацетилхолинэстеразой, что не дает организму иметь слишком много ацетилхолина, расщепляя его на холин и ацетат. Более длительное присутствие ацетилхолина в нейронах может мягко обеспечивать основные его индукционные свойства, прямое стимулирующее действие на М- и Н-холинорецепторы. Проявлением М-холиномиметического действия являются повышение секреции желез желудка, кишечника, слюнных, слезных и носоглоточных желез, расслабление сфинктеров кишечной трубки.

Хотя первоначально итоприд показал некоторую статистическую значимость в большом РКИ у пациентов с ФД [23], последующие исследования продемонстрировали отрицательные результаты, а недавний метаанализ его эффективности показал неблагоприятный эффект.

Итоприд – новый прокинетик, ингибирующий ацетилхолинэстеразу и являющийся антагонистом дофаминовых D2-рецепторов [24]. В метаанализе с участием 2620 пациентов итоприд показал более высокие показатели глобальной оценки симптомов диспепсии. За этим метаанализом закрепилась более сложная и поучительная история. Значительный энтузиазм в отношении итоприда при ФД был вызван исследованием II фазы, которое продемонстрировало выраженную симптоматическую пользу. К сожалению, 2 рандомизированных контролируемых исследования III фазы, 1 международное и 1 североамериканское, не подтвердили эти результаты. Считалось, что такая резкая разница в результатах возникла из-за незначительных различий в исследуемых популяциях. Исследование II фазы было либеральным во включении субъектов с изжогой, тогда как исследования III фазы были гораздо более ограничительными, и повторный анализ исследования II фазы показал, что большая часть преимуществ, связанных с препаратом, была обнаружена среди людей со значительной изжогой. Эти наблюдения служат своевременным напоминанием о том, как конкретная природа исследуемой популяции может влиять на реакцию на терапию.

В одной из последних публикаций указано следующее: «Итоприд является гастропрокинетиком, который стимулирует двигательную активность желудочно-кишечного тракта посредством синергического эффекта блокады дофаминовых рецепторов D2 и ингибирования ацетилхолинэстеразы» [25]. Это комбинированный антагонист рецептора D2 и ингибитор ацетилхолинэстеразы.

Все вышеизложенное демонстрирует противоречивость клинических результатов и обосновывает необходимость дополнительных клинических исследований, особенно актуальных с попытками уточнения наличия у итоприда воздействий на метаболические параметры организма.

Обоснование выбора целевой группы исследования

Итоприд относится к стимуляторам моторики, расстройства которой сопровождаются развитием функциональных заболеваний органов пищеварения (ФЗОП) – широкой группы расстройств, характеризующихся, прежде всего, нарушением координации моторики и висцеральной гиперчувствительности, более точное наименование которых – функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР). В последние годы эти расстройства именуются как расстройства взаимодействия мозга и кишечника (оси мозг – кишечник), не связанные с выявляемыми стандартными методами диагностики органических поражений органов [26], что подчеркивает наличие сложных патофизиологических процессов для данной группы заболеваний.

Основой для оказания медицинской помощи пациентам с ФЗОП являются рекомендации международного уровня по диагностике и лечению ФЗОП – так называемые Римские критерии IV пересмотра (Rome IV), принятые медицинскими сообществами в большинстве стран [27, 28]. Пациенты с ФЗОП имеют многочисленные жалобы: абдоминальные боли, тяжесть в животе, изжогу, чувство переполнения, вздутие, расстройства опорожнения кишечника и т. п., сопровождаются психосоматическими расстройствами.

ФЗОП, формально описываемые как расстройства кишечно-мозгового взаимодействия, включают ряд патологий, прежде всего таких, как синдром раздраженного кишечника (СРК), ФД и центрально опосредованный абдоминальный болевой синдром, которые являются основной причиной абдоминального болевого синдрома. Особые сложности возникают в рутинной практике при первичном обращении пациентов, когда практически невозможно с достаточной уверенностью определить вариант функционального расстройства, особенно если учесть достаточно частое перекрытие (перекрест) функциональных расстройств между собой.

Из представленной выше информации следует ряд существенных практических моментов: 1) симптоматика ФЗОП многообразна; 2) при первичном обращении пациентов акцент на клиническую симптоматику не позволяет точно определить вариант ФЗОП, который может иметь место (СРК, ФД, диспепсия, ассоциированная с микробом *Helicobacter Pylori*, органическая диспепсия (вторичная), соматоформная ФЗОП); 3) врачу нужно облегчить страдания пациентов от симптомов ФЗОП (прежде всего, на период ожидания обследования и уточнения варианта диспепсии). Именно для такого практического сценария выделяют диспепсию необследованную (ДН), которая может быть установлена в качестве первоначального диагноза, что предполагает необходимость назначения лечения, включая медикаментозное. Все вышеизложенное явилось основанием для выбора целевой группы данного исследования: первичные пациенты с симптомами и базовыми признаками функционального характера, с наличием других симптомов, таких как повышенное газообразование, отрыжка, изжога, тошнота, запоры, диарея, или их чередованием и т. д.

Таким образом, имеются достаточные основания для проведения клинического исследования лекарственного средства Итомед при недифференцированном функциональном заболевании органов пищеварения типа необследованной диспепсии (НД) как наиболее частого практического сценария при первичном обращении (первичные пациенты).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние лечения лекарственным препаратом Итомед (итоприд) на облегчение симптомов диспепсии на основании сообщений пациентов (самооценки) о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения в сравнении с таковым до начала приема и возможное влияние лекарства на соотношение в компонентах массы тела.

■ ЗАДАЧИ

Первичные: оценить влияние лечения Итомедом на облегчение симптомов на основании сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения и общую удовлетворенность субъектов исследования лечением. Оценить безопасность в сопоставлении с показателем отношения дозы к величине активной клеточной массы.

Вторичные: провести оценку сопряженности эффективности и удовлетворенности лечением со степенью выраженности метаболической дисфункции; оценить сопряженность безопасности со степенью выраженности метаболической дисфункции.

■ МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ

Особенности методологии

Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE) рекомендует врачам общей практики применять подход в лечении пациентов, ориентированный на симптомы [29], который согласуется с заключениями о том, что преимущественно симптоматика, а не эндоскопическая картина является лучшим ориентиром при оценке ответа на терапию. Кроме того, в ряде публикаций [30] указывается, что пациенты, наилучшим образом отвечающие на терапию, впоследствии сообщают о более высоком уровне качества жизни. Врачи первичного звена медицинского обслуживания продолжают испытывать сложности в лечении ФЗОП в целом, и прежде всего необследованных (при первичном обращении) диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, притом что, как доказано, пациенты и врачи-клиницисты по-разному воспринимают тяжесть и значимость симптоматики [31]. Таким образом, такой подход делает оценки результатов терапии, сообщаемые пациентами, неотъемлемым компонентом установления эффективности клинического лечения.

В данном исследовании применена самооценка пациентами клинической симптоматики и расширенная оценка эффективности и полезности лекарственного средства Итомед. Самооценка лекарственного препарата проводилась по специальной анкете удовлетворенности лечением, валидация которой проведена на 18 000 пациентов с изжогой (medication and treatment satisfactory questionnaires – TSQ) [32].

Методы

Самооценка симптоматики выполнялась с использованием Лидского опросника по диспепсии.

Самооценка удовлетворенности лечением проводилась по специальной анкете удовлетворенности лечением.

Таблица 1
Общая схема исследования
Table 1
The general scheme of the study

Наименование действия	0-й день	14±2-й день	28±2-й день
Получение информированного согласия добровольца	X		
Медицинский осмотр	X	X	X
Витальные показатели состояния организма	X	X	X
Статус по физикальным данным	X		X
Экспертная оценка полученных клинических данных	X		
Оценка критериев включения/исключения	X		
Оценка наличия нежелательных явлений/реакций		X	X
Заполнение Лидского опросника по диспепсии	X	X	X
Выдача лекарственного препарата и начало приема лекарственного средства	X		
Продолжение приема лекарственного средства		X	
Заполнение анкеты удовлетворенности лечением			X
Возврат упаковки лекарственного средства, включая неиспользованные		X	X

Препарат Итомед принимался в соответствии с утвержденной инструкцией: по 1 таблетке 2 раза в день. Курс лечения составил 30 дней.

В 1-й и 30-й дни пациент заполнял Лидский опросник. Врач не участвовал в заполнении опросника и анкеты по оценке удовлетворенности препаратом, он только разъяснял порядок и особенности заполнения.

Разработанные критерии включения/исключения позволили исключить из исследования лиц с симптомами тревоги.

Данные субъектов исследования регистрировались в индивидуальных картах регистрации (ИКР).

Не допускался совместный прием следующих лекарственных препаратов: действующих на моторику желудка, не абсорбирующихся антибиотиков, антагонистов бензодиазепина, нестероидных противовоспалительных препаратов, ноотропов, транквилизаторов, психостимуляторов, нейролептиков, седативных, антидепрессантов, иммуносупрессивных препаратов.

На первом визите все пациенты подписывали форму информированного согласия о добровольном участии в исследовании.

Общая схема исследования представлена в табл. 1.

Определение лабораторно-биохимических показателей в биологических жидкостях. В ходе выполнения исследования были определены следующие биохимические показатели сыворотки крови: общий (БО) и связанный (БС) билирубин, общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), креатинин, мочевая кислота, аспартат и аланинаминотрансферазы (АсАТ, АлАТ), щелочная фосфотаза (ЩФ), панкреатическая амилаза. При проведении биохимического анализа использовали методы количественного определения компонентов в сыворотке крови. Анализ проводили

на биохимических анализаторах Dialab Autolyzer (Австрия), ФП-901 (Финляндия) с использованием диагностических наборов SPINREACT (Испания), Analytik Jena AG, Германия. Для определения концентрации ОХ в сыворотке крови использовался энзиматический метод Триндера (1969). Принцип метода: при гидролизе эфиров холестерина холестерол-эстеразой образуется свободный холестерин. Образовавшийся и имеющийся в пробе холестерин окисляется кислородом воздуха под действием холестеролоксидазы с образованием эквимольного количества перекиси водорода. Под действием пероксидазы перекись водорода окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации ОХ в пробе. Определение активности ферментов: АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП – проводили кинетическими методами.

Дополнительно проведено определение общего анализа крови (гематологический анализ), который используется в рутинной клинической практике.

Рандомизация. Рандомизация проведена через 2 недели лечения всех добровольцев в суточной дозе 100 мг в сутки.

Рандомизация выполнена по методу баланса без стратификации, по программе WINPEPI, раздел Balanced randomization (unstratified), строка Balanced allocation of 20 subjects to groups A and B: (relative sizes 1:1):

1: B 2: B 3: B 4: A 5: A 6: A 7: A 8: B
9: B 10: A 11: A 12: B 13: B 14: A 15: A
16: B 17: B 18: B 19: A 20: A
Всего Группа А – 10 – доза увеличена (эскалация) до 200 мг/сут Группа В – 10 – доза не увеличена (100 мг/сут)

Биоимпедансометрия. Использован метод тетраполярной многочастотной биоимпедансометрии с элементами векторного анализа. В ходе исследования определялись следующие основные компоненты массы тела человека: жировая масса (ЖМ), безжировая часть массы (БЖМ), активная клеточная часть массы (АКМ), общая вода (ОВ), общий объем жидкости (ООЖ), объем внеклеточной жидкости (ОВнек.Ж.), объем внутриклеточной жидкости (ОВнук.Ж.). При этом обязательно определяют фазовый угол (ФУ): в организме каждая метаболически активная клетка характеризуется наличием разности электрических потенциалов у клеточной мембраны около 50–100 мВ, этот потенциал позволяет клетке действовать как сферический конденсатор в переменном электрическом поле, при этом переменный ток имеет синусоидальную форму и сдвиг измеряется в градусах (°) и описывается как фазовый угол ϕ (фи) или α (альфа), при этом фазовый угол (ФУ) используется как общая мера целостности мембраны клеток. Наибольшее метаболическое значение имеют: активная клеточная часть массы (АКМ), объем внеклеточной жидкости (ОВнек.Ж.), объем внутриклеточной жидкости (ОВнук.Ж.) и их соотношение. Надлежащие (должные) референтные значения параметров биоимпедансометрии (БИМ) рассчитывались по таблицам половозрастной изменчивости на основе предыдущих широкомасштабных исследований, по данным центров здоровья в Российской Федерации за 2010–2012 гг.

(количество $n=819\ 808$, возраст 5–85 лет) [33], и каждый параметр БИМ у субъекта оценивался по рекомендациям как должное значение, так и фактически измеренное. Met-возраст определяли с использованием программного обеспечения БИМ по 40 параметрам. По результатам БИМ рассчитывали дополнительные индексы.

Кетозный дыхательный тест. Каждому участнику выполняли измерение уровня кетоза по выдыхаемому воздуху до назначения препарата и на 30-й день приема. Тест проводили по описанной ранее методике [34].

Эластометрия печени. Использовалось устройство iLivtouch FT 100 (Wuxi Hisky Medical Technology Co., Ltd., Wuxi, Китай), основанное на FibroTouch, которое вызывает контролируемую низкочастотную поперечную волну, индуцирующую вибрацию печени, и отслеживает распространение поперечной волны через ткань печени с помощью высокочастотного сигнала. iLivtouch FT 100 позволило получить усредненные по 10 измерениям значения эластичности (F) исследуемого участка печени в кПа, оценку затухания ультразвука в тканях и коэффициент успешности исследования и получали усредненные значения степени выраженности стеатоза (S) в измеренном участке печени в дБ/м (значения CAP – Controlled attenuation parameter в децибелах на метр). Программное обеспечение прибора проводило градационную оценку стеатоза печени: S0 – нет стеатоза, <215 дБ/м; S1 – минимальный стеатоз, $\leq 5\%$ гепатоцитов со стеатозом, 215–251 дБ/м; S2 – умеренный стеатоз, 6–32% гепатоцитов со стеатозом, 252–295 дБ/м; S3 – выраженный стеатоз, 33–100% гепатоцитов со стеатозом, ≥ 296 дБ/м. Такая градация опубликована и другими авторами [35].

Следует отметить, что в последнем метаанализе 16 исследований с индивидуальными данными 2346 пациентов, опубликованном в марте 2021 г., результаты количественной оценки стеатоза методом CAP сравнивались с гистологическими данными. Результат оказался хорошим для определения стеатоза любой степени в сравнении с отсутствием стеатоза (AUROC 0,819; 95% ДИ 0,769–0,869), но неоптимальным для разграничения стеатоза легкой и более высокой степени выраженности (S0–S1 к S2–S3; AUROC 0,754; 95% ДИ 0,720–0,787).

Дополнительные сведения. Исследование выполнялось согласно закону и нормативным требованиям Республики Беларусь, а также соответствовало научной цели, значимости и высокой тщательности, осуществлялось в рамках общепринятой исследовательской практики, описанной в следующих документах: Хельсинкской декларации 2008 г.; Руководстве по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice); документе E6 (R1) версии IV Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH). Участники исследования подписали информированное согласие на участие. Настоящее исследование было смоделировано как сопоставительное, с оценкой до и после применения лекарственного средства Итомед, двухфазовое, с участие в обеих фазах одних и тех же добровольцев, не имеющих в анамнезе и/или в качестве текущего диагноза и/или проявлений, указывающих на клинически значимую патологию систем и органов, и/или имеющих симптомы тревоги. Допускалось наличие симптомов функциональных заболеваний органов пищеварения (ФЗОП).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica-12, версия 6.1, серия 1203d, WinPepi (2004 г.) с использованием методов описательной статистики, дисперсионного анализа на персональном компьютере.

Все данные клинического исследования проверяли на соответствие распределению Гаусса. Для этого применяли количественный тест Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk W), строили квантильные графики, сопоставляли гистограмму распределения изучаемого показателя с теоретической кривой нормального распределения при оцененных значениях среднего и стандартного отклонения. При значении теста, существенно превышающем принятый за критический уровень значимости $p=0,05$, а также при отсутствии существенных отклонений от прямой на квантильных графиках считали, что нет оснований отвергать предположение о соответствии изучаемого параметра распределению Гаусса. При значениях теста, близких к критическому, решение о соответствии распределения принимали на основании вида квантильных графиков. Дополнительно нормальность распределения оценивалась по семи критериям: Shapiro – Wilk W, Anderson – Darling, Martinez – Iglewicz, Kolmogorov – Smirnov, D'Agostino Skewness, D'Agostino Kurtosis, D'Agostino Omnibus. Окончательное решение о нормальности распределения принималось с учетом всех критериев, но при разных вариантах значений преимущество отдавалось 2 критериям – Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk W) и Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov – Smirnov).

При значительных отклонениях распределения от гауссового делалась попытка нормализовать данные, применяя различные обратимые преобразования: логарифмирование, двойное логарифмирование, вычисление обратных значений. Распределение полученных значений изучалось, и на основании этого принималось решение об использовании в дальнейшем параметрических или непараметрических методов анализа. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его преобразования) распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения с доверительным интервалом, при необходимости – стандартного отклонения. В противном случае данные представлялись в виде медианы и квартилей и/или процентилей.

Для описательной статистики учитывались: N наблюдений, среднее, доверительный интервал (95,0% ДИ, $\pm 95,0\%$ ДИ), геометрическая средняя, гармоническая средняя, медиана, сумма, квартили (нижний и верхний), проценты, дисперсия, стандартное отклонение, стандартная ошибка.

При сравнении в одной группе результатов до и после приема лекарственного средства использовались следующие критерии: Вилкоксона (критерий знаков) и Мак-Нимана и др.

Данные о распределении качественных параметров (градация в оценке), а также сгруппированных количественных данных представлялись в виде частотных распределений (частотные таблицы) с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений.

Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли двухсторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде k таблиц сопряженности 2×2 , применяли тест Кохрейна – Мантеля – Ханцеля с оценкой p методом Монте-Карло.

При сравнении порядковых данных использовался критерий линейно-линейной зависимости с асимптотическим свойством с оценкой p методом Монте-Карло.

При сравнении частотных распределений в группах использовали критерий χ^2 с поправкой на непрерывность.

При сравнении количественных показателей, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, выполняли дисперсионный анализ. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, применялся 2-сторонний тест Уилкоксона – Манна – Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывалось наличие или отсутствие повторяющихся значений. При небольшом количестве наблюдений в сравниваемых группах использовали 2-сторонний тест Манна – Уитни с точным вычислением значения p .

При решении вопроса о принятии нулевой гипотезы в качестве критического уровня значимости (2-сторонних тестов) использовалось значение $p=0,05$ (2,5%).

При уровне значимости нулевой гипотезы $p<0,05$ различия считались статистически значимыми. При $p>0,05$ предполагалось, что нет достаточных статистических оснований для отклонения нулевой гипотезы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Отработка и валидация метода биоимпедансометрии

Для оценки метаболически активных частей массы тела использовалась тетраполярная многочастотная биоимпедансометрия с элементами векторного анализа. Используемый в данном исследовании прибор для биоимпедансометрии имеет фазочувствительную электронику, которая позволяет измерять изменения полного сопротивления и различать сопротивление и реактивное сопротивление 2 компонентов. Формула измерения основана на том, что конденсаторы в цепи переменного тока приводят к временной задержке t , т. е. максимум тока опережает по времени максимум напряжения. В организме каждая метаболически активная клетка характеризуется наличием разности электрических потенциалов у клеточной мембраны около 50–100 мВ. Этот потенциал позволяет клетке действовать как сферический конденсатор в переменном электрическом поле, при этом переменный ток имеет синусоидальную форму, и сдвиг измеряется в градусах ($^\circ$) и описывается как фазовый угол φ (фи) или α (альфа). Фазовый угол используется как общая мера целостности мембраны клеток. Он предоставляет информацию о состоянии клетки и общем состоянии тела пациента и, как параметр прямого измерения или «базовое значение», менее подвержен ошибкам, возникающим из-за проблем, связанных с измерительной техникой. Для проверки надежности повторных индивидуальных измерений проведен специальный анализ.

Проверка повторяемости (надежности измерений) проведена по показателям значений общего импеданса тела по 2 частотам: НЧ – низкая частота и ВЧ – высокая частота.

Такая проверка методов (способов) измерений указывается в международных документах (раздел 5.4.5.3 стандарта ISO/IEC 17025) как процедура, необходимая для стандартизации воспроизводимости методов измерения.

В данном исследовании использовался вариант повторных измерений в 2 визитах одним и тем же устройством в одних и тех же условиях. Фактически определена надежность использованного метода и прибора биоимпедансометрии, так как надежность – это степень, в которой метод исследования дает одни и те же результаты каждый раз, когда он применяется к одной и той же системе. Общие результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2
Проверка воспроизводимости биоимпедансометрии по сопоставлению значений биоимпеданса всего тела при низкой частоте (НЧ) и высокой частоте (ВЧ), измеренной до начала лечения (0) и после завершения лечения (1)
Table 2
Checking the reproducibility of bioimpedance by comparing the values of the impedance of the whole body at low frequency (LF) and high frequency (HF) measured before the start of treatment (0) and after the end of treatment (1)

Шифр	НЧ-0	НЧ-1	ВЧ-0	ВЧ-1
МСД	277	261	233	207
БАС	287	285	223	241
СНК	267	250	231	200
ВАА	276	210	227	196
АМЮ	256	261	223	221
ЖМА	288	243	251	216
ЯАН	233	232	193	191
АЕИ	275	278	239	230
СТС	271	264	245	215
ВКС	296	254	239	222
КВМ	222	229	186	192
РЕА	225	220	191	203
ССА	231	229	213	202
РТН	236	228	212	217
СЖС	248	241	197	215
СМП	204	195	161	174
ГЮВ	278	278	231	231
ЛТИ	192	205	185	182
РВМ	305	305	266	266
ЦКН	310	321	284	290

Проверка воспроизводимости по показателю корреляции и регрессии
Checking reproducibility by correlation and regression indicator

Variable	Correlations Marked correlations are significant at p<,05000, N=20 (Casewise deletion of missing data)					
	Means	Std. Dev.	НЧ	НЧ-1	ВЧ	ВЧ-1
НЧ	258,9	33,5	1	0,82	0,92	0,79
НЧ-1	249,5	33,0	0,82	1	0,83	0,93
ВЧ	221,5	29,9	0,92	0,83	1	0,82
ВЧ-1	215,6	27,4	0,79	0,93	0,82	1

Регрессионный анализ
НЧ/НЧ-1: $y=40,4\pm0,80\cdot x$;
$r=0,82$; $p=0,00001$; $r^2=0,68$
Intraclass correlation coefficient (one-way random model) [Shrout-Fleiss ICC 1,1] Using a single measurement: 0.79 (95% confidence interval=0.55 to 0.91)
ВЧ/ВЧ-1: $y=48,1\pm0,76\cdot x$; $r=0,82$; $p=0,00001$; $r^2=0,68$
Intraclass correlation coefficient (one-way random model) [Shrout-Fleiss ICC 1,1]
Using a single measurement: 0.81% confidence interval=0.59 to 0.92

Комментарий: коэффициенты внутриклассовой корреляции (Intraclass correlation coefficients – ICC), которые подходят для данных шкалы интервалов с предполагаемым нормальным распределением, представляют собой меры согласия, которые выражают корреляцию (в терминах абсолютного согласия) между измерениями в пределах отдельных лиц или групп сопоставленных лиц. Максимальное значение ICC – 1; нижний предел – неопределенное отрицательное значение. Как установлено ранее, значения ICC выше 0,75 следует рассматривать как свидетельство высокой надежности, а значения выше 0,4 – как свидетельство хорошей надежности.

Таким образом, проведенный биоимпедансный анализ характеризуется высокой степенью надежности при повторных измерениях для выбранной группы добровольцев. Использованный метод и прибор характеризуются высокой степенью надежности и воспроизводимости.

Дополнительный анализ: коэффициент повторяемости равен 0,89. Для 95% доверительного интервала (ДИ) 2 значения будут отличаться не более чем на это количество единиц – 95% CI 0,14–0,48, т. е. ошибка метода составляет 0,5–1,8%, среднее значение – 1,2%.

Информация об испытуемых

Описательные данные общей группы добровольцев, сформированной на визите скрининга: всего, в соответствии с критериями включения/исключения, в исследование на визите скрининга включено 20 волонтеров, не имеющих существенной структурной патологии, т. е. число наблюдений (N) в этой группе составило 20 случаев (N=20). При этом все 20 человек начали лечение Итомедом, 10 человек получали лечение с эскалацией дозы.

Комментарий к табл. 3: в группе было мужчин 15% (95% ДИ (Fisher's) 4–35). С окружностью талии более 102 см для мужчин и 88 см для женщин: 8 человек, или 40%, при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9. Отношение талия/бедря выше референтных имеют 6 чел., или 30%, при 95% ДИ (Fisher's) 11,9–54,3. По окружности запястья: мезоморфов – 11 чел. (55%; 95% ДИ (Fisher's) 31,5–76,9), эктоморфов – 8 (40%; 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9) и эндоморфов – 1 (0,5%; 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9). По оценке врачей, общая степень выраженности симптомов отмечена как средняя у 12 (60%; 95% ДИ (Fisher's) 36,1–80,9) добровольцев и легкая у 8 (40%; 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9).

Проведен статистический анализ витальных показателей, таких как частота дыхания (ЧД, число в минуту), частота пульса (ЧСС, число в минуту), систолическое артериальное давление (САД, мм рт. ст.), диастолическое артериальное давление (ДАД, мм рт. ст.). Значения артериального давления (САД и ДАД) имеют нормальное распределение: средняя САД составила 120 (95% ДИ 118–122) с отклонениями по 10-му и 90-му процентилям 110–130 при медиане 120; средняя ДАД составила 74 (95% ДИ 73–76) с центильным размахом (10–90-й) 70–80 и при медиане 75. Полученные результаты показывают характерные для практически здоровых лиц результаты, о чем указано ниже.

Данные, полученные по таблицам частот индивидуальных значений артериального давления, указывают на наличие в группе лиц с пониженным ДАД (ниже 70) у 2 добровольцев, т. е. в 4,5% от всех при ожидаемой частоте 10%. По индивидуальным значениям САД (ниже 110 и/или выше 140) не обнаружено. Повышенных значений артериального давления не было зарегистрировано.

Таблица 3
Общие данные до начала приема препарата: демографические и антропометрические данные
Table 3
General data before taking the drug: demographic and anthropometric data

Шифр	Пол: М – 1, Ж – 0	Возраст (лет)	Рост (см)	Вес (кг)	Талия (см)	Бедра (см)	Запястье (см)	Индекс Т/Б	Л – 1, Ср – 2, Вы – 3
МСД	0	52	157	78	86	101	16,5	0,85	2
БАС	0	43	172	72	75	107	16	0,7	1
СНК	0	54	173	80	91	115	17	0,79	2
ВАА	0	55	164	71	97	97	16,5	1	2
АМЮ	1	32	197	80	90	104	17	0,87	2
ЖМА	0	49	170	82	89	113	17	0,79	2
ЯАН	1	47	171	60	82	95	17	0,86	2
АЕИ	0	53	156	80	95	117	15	0,81	2
СТС	0	21	171	79	87	110	15	0,79	1
ВКС	0	18	178	72	71	107	15	0,66	1
КВМ	0	39	168	92	99	108	17	0,92	2
РЕА	0	65	165	81	98	113	19	0,87	2
ССА	0	64	161	93	102	120	16	0,85	1
РТН	0	63	164	64	80	102	15	0,78	1
СЖС	0	60	165	70	78	107	15	0,73	2
СМП	1	65	170	69	91	102	17	0,89	1
ГЮВ	0	35	162	63	75	100	15	0,75	2
ЛТИ	0	44	172	93	99	120	17	0,82	2
РВМ	0	34	170	59	66	95	15	0,69	2
ЦКН	0	21	165	41	64	86	14	0,74	1

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины; талия, бедра и запястье – окружность, см; Т/Б – отношение окружности бедер к талии; Л – 1, Ср – 2, Вы – 3 – степень выраженности симптомов: Л – легкая, Ср – средняя, Вы – выраженная.

В табл. 4 представлены результаты описательной статистики употребления алкогольных напитков.

Комментарий к результатам описательной статистики употребления алкогольных напитков. Научно обоснованным является выделение следующих категорий лиц в популяции:

- трезвенник: менее 12 доз алкоголя (этанола в год);
- малопьющий: до 13 доз алкоголя в месяц;
- пьющий умеренно: до 14 доз в неделю.

Примечание: 1 доза этанола – это 12 г чистого этанола.

Таким образом, трезвенник может за год употреблять 144 г чистого этанола и малопьющий 156 г в месяц [36].

В одном из документов, которые являются доказательными и относятся к рекомендациям, указывается минимальная безопасная доза этанола для популяции (больших групп населения) [37].

Безопасным (safe) уровнем потребления является:

- для мужчин – не более 2 доз алкогольного напитка в день;
- для женщин – не более 1 дозы алкогольного напитка в день;
- для возраста 65 лет и старше – не более 1 дозы.

Таблица 4
Результаты описательной статистики данных по употреблению алкогольных напитков группы добровольцев на этапе скрининга
Table 4
The results of descriptive statistics of data on the consumption of alcoholic beverages by a group of volunteers at the screening stage

Частота	Распределение добровольцев по частоте употребления алкогольных напитков	
	Доля, % от всех	ДИ 95% (Fisher's)
Ежедневно	0	
Несколько раз в неделю	0	
Несколько раз в месяц	55	31,5–76,9
Несколько раз в год	45	23,0–68,5
Не употреблял в течение последних 6 месяцев	0	0
Не употреблял никогда	0	0
Неизвестно	0	

Таблица 5
Основные клинические проявления у субъектов исследования
Table 5
The main clinical manifestations in the subjects of the study

Шифр	Описание клинических проявлений
МСД	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в месяц. Отрыжка воздухом 1 раз в неделю
БАС	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт реже 1 раза в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще
СНК	Изжога 1 раз в день, чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, чаще 2 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще
ВАА	Дискомфорт 1 раз в неделю, тошнота 1 раз в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в месяц
АМЮ	Изжога 1 раз в день или чаще, дискомфорт 1 раз в день, но чаще 1 раза в неделю, тошнота реже 1 раза в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще
ЖМА	Изжога 2 раза в неделю, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще
ЯАН	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю
АЕИ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
СТС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
ВКС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
КВМ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
РЕА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
ССА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
РТН	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
СЖС	Ощущение кислого во рту, изжога – периодически, 1 раз в неделю
СМП	Изжога, тяжесть в животе после еды, почти каждый день
ГЮВ	Изжога постоянная, каждый день
ЛТИ	Изжога, тяжесть в животе после еды, кислый привкус во рту, тошнота 2–3 раза в неделю
РВМ	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю
ЦКН	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота реже 1 раза в месяц

Полученные результаты: несколько раз в месяц – 55,0% (95% ДИ 31,5–76,9), несколько раз в год – 45,5% (95% ДИ 23,0–68,5) – характеризуют данную группу добровольцев как группу трезвенников и мало пьющих, не превышающих безопасный уровень потребления алкогольных напитков.

Употребление алкогольных напитков в течение последних 7 дней перед исследованием не зарегистрировано.

Основные клинические проявления указаны в табл. 5.

Комментарий к табл. 5: у 19 субъектов из 20 [95%; 95% ДИ (Fisher’s) 75–99] зафиксирована изжога в сочетании с дискомфортом, у 8 [40%; 95% ДИ (Fisher’s) 19–64] – дополнительно тошнота и отрыжка. Суммарный спектр клинических проявлений в выбранной группе соответствует функциональным желудочно-кишечным расстройствам в виде диспепсии, одним из механизмов которых является развитие расстройства моторики эзофагогастродуоденальной зоны ЖКТ.

Исходная (до начала лечения) оценка степени выраженности клинических проявлений проведена врачами и представлена в табл. 6 и описана выше. По оценке врачей, общая степень выраженности симптомов отмечена как средняя у 12 (60% при 95% ДИ (Fisher’s) 36,1–80,9) добровольцев и легкая у 8 (40% при 95% ДИ (Fisher’s) 19,1–63,9).

В группе А 20,0% (95% ДИ (Fisher’s) 2,5–55,6%) – это лица мужского пола. В группе отсутствовали курящие лица или злоупотребляющие алкогольными напитками. Все участники имели жалобы, которые соответствовали диспепсии легкой (4 случая, 40%) и средней степени (6 случаев, 60%) выраженности.

Комментарий к табл. 8: имеется полное соответствие референтным значениям. Дополнительно на построенных диаграммах, по данным табл. 8, всех показателей статистически значимых индивидуальных отклонений от референтных значений не обнаружено.

Анализ первичных переменных

Выполнена оценка влияния лечения Итомедом на облегчение симптомов на основании сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности

Таблица 6
Общая характеристика группы А субъектов с эскалацией дозы до начала приема препарата
Table 6
General characteristics of group A subjects with dose escalation before starting the drug

Шифр	Пол: М – 1, Ж – 0	Возраст (лет)	Рост (см)	Вес (кг)	Талия (см)	Бедро (см)	Запястье (см)	Индекс Т/Б	Л – 1, Ср – 2, Вы – 3
БАС	0	43	172	72	75	107	16	0,7	1
СНК	0	54	173	80	91	115	17	0,79	2
АМЮ	1	32	197	80	90	104	17	0,87	2
ЖМА	0	49	170	82	89	113	17	0,79	2
АЕИ	0	53	156	80	95	117	15	0,81	2
РЕА	0	65	165	81	98	113	19	0,87	2
ССА	0	64	161	93	102	120	16	0,85	1
РТН	0	63	164	64	80	102	15	0,78	1
СЖС	0	60	165	70	78	107	15	0,73	2
СМП	1	65	170	69	91	102	17	0,89	1

Таблица 7
Описательная (Descriptive Statistics) статистика общих данных группы А из таблицы
Table 7
Descriptive Statistics of the general data of group A from the table

Variable	Valid N	Mean	Confidence -95%	Confidence ±95%	Median	Lower Quartile	Upper Quartile
Возраст	10	54,8	47,0	62,6	57,0	49,0	64,0
Рост	10	169,3	161,4	177,2	167,5	164,0	172,0
Вес	10	77,1	71,1	83,1	80,0	70,0	81,0
Талия	10	88,9	82,6	95,2	90,5	80,0	95,0
Бедро	10	110,0	105,4	114,6	110,0	104,0	115,0
Запястье	10	16,4	15,5	17,3	16,5	15,0	17,0
Индекс Т/Б	10	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	0,9

Таблица 8
Результаты описательной статистики значений общего анализа крови в группе с эскалацией дозы до начала приема препарата (группа А)
Table 8
The results of descriptive statistics of the values of the total blood count in the group with dose escalation before taking the drug (group A)

Variable	Descriptive Statistics (Spreadsheet 1)						
	Valid N	Mean	Confidence - 95% CI	Confidence ±95% CI	Median	Lower Qvar-25	Upper Qvar-75
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, референтные значения – 2–15 мм Hg)							
СОЭ	10	15,2	10,2	20,2	16,0	9,0	20,0
Лейкоциты (референтные значения – 3,5–11×10 ⁹ Ед/л)							
Лейк	10	5,8	4,9	6,6	5,8	4,9	6,6
Эритроциты (референтные значения – 4–5 ×10 ¹²)							
Эритро	10	4,7	4,3	5,1	4,7	4,4	4,8
Гемоглобин (референтные значения – 135–160 г/л)							
Гемог	10	138,2	130,8	145,6	140,5	128,0	145,0
Гематокрит (референтные значения – 0,36–0,48)							
Гематок	10	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците, референтные значения – 27–31 пг)							
МСН	10	30,1	28,8	31,4	30,1	29,0	31,7
МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците, референтные значения – 30–38 г/дл)							
МСНС	10	33,2	32,7	33,6	33,2	32,8	33,5
Тромбоциты (референтные значения – 150–320 ¹² Ед/л)							
Тромбоц	10	259,9	218,1	301,7	261,0	201,0	288,0
MPV (средний объем эритроцита, референтные значения – 6,5–12,0)							
MPV	10	6,4	6,1	6,7	6,2	6,2	6,4
PCT (тромбоцит: доля тромбоцитов в общем объеме цельной крови, референтные значения – 0,11–0,3%)							
PCT	10	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2
Эозин	10	2,8	2,2	3,4	3,0	3,0	3,0
Палоч	10	3,3	2,8	3,8	3,0	3,0	4,0
Сегмен	10	57,8	53,5	62,1	57,0	55,0	63,0
Моноц	10	5,8	4,6	7,0	5,5	4,0	7,0
Лимфоц	10	30,1	26,1	34,1	30,5	28,0	34,0

симптомов на 30-й день лечения и общую удовлетворенность субъектов исследования лечением. Оценена безопасность в сопоставлении с показателем отношения дозы к величине активной клеточной массы.

Влияние лечения Итомедом на облегчение симптомов на основании сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения по Лидской шкале представлено в табл. 9.

Комментарий к табл. 9: положительный эффект отмечен у 16 человек – 80% (95% ДИ (Fisher’s) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 (70%) – полный (95% ДИ (Fisher’s) 45,7–88,1).

Таблица 9
Оценка эффективности лечения Итомедом по Лидской шкале
Table 9
Evaluation of the effectiveness of treatment with Itomed on Leeds Assessment

Шифр	Описание клинических проявлений		
	До начала лечения	Через 30 дней лечения	Балл оценки эффекта (1 – полный, 0 – отсутствие)
МСД	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в месяц. Отрыжка воздухом 1 раз в неделю	Состояние не изменилось, жалобы прежние	0
БАС	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт реже 1 раза в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Дискомфорт сохранился, других жалоб не было	1
СНК	Изжога 1 раз в день, чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, чаще 2 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Дискомфорт в эпигастрии, послабление стула на фоне лечения	1
ВАА	Дискомфорт 1 раз в неделю, тошнота 1 раз в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в месяц	Жалоб нет	1
АМЮ	Изжога 1 раз в день или чаще, дискомфорт 1 раз в день, но чаще 1 раза в неделю, тошнота реже 1 раза в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Жалоб нет	1
ЖМА	Изжога 2 раза в неделю, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Жалоб нет	1
ЯАН	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю	0
АЕИ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Ощущение кислого во рту, изжога периодически	0
СТС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога реже чем 1 раз в месяц, дискомфорт не возникал ни разу, тошнота не возникала ни разу, отрыжка реже 1 раза в месяц	1

Окончание таблицы 9

Шифр	Описание клинических проявлений		
	До начала лечения	Через 30 дней лечения	Балл оценки эффекта (1 – полный, 0 – отсутствие)
ВКС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
КВМ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
РЕА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Дискомфорт не возник ни разу за 2 недели. Тошнота не возникала ни разу за 2 недели. Отрыжка воздухом не возникала ни разу за 2 недели	1
ССА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога реже чем 1 раз в месяц, дискомфорт не возник ни разу за 2 недели, тошнота не возникала ни разу за 2 недели, отрыжка реже 1 раза в месяц	1
РТН	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возник ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
СЖС	Ощущение кислого во рту, изжога периодически, 1 раз в неделю	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возник ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
СМП	Изжога, тяжесть в животе после еды почти каждый день	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возник ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
ГЮВ	Изжога постоянная, каждый день	Изжога и дискомфорт не возникали	1
ЛТИ	Изжога, тяжесть в животе после еды, кислый привкус во рту, тошнота 2–3 раза в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
РВМ	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю	Изжога чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт реже чем 1 раз в месяц	0
ЦКН	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота реже 1 раза в месяц	Изжога и дискомфорт не возникали	1

Таблица 10
Оценка эффективности лечения Итомедом по Лидской шкале в группе А (эскалация дозы)
Table 10
Evaluation of the effectiveness of treatment with Itomed on Leeds Assessment in group A (dose escalation)

Шифр	Описание клинических проявлений		
	До начала лечения	Через 30 дней лечения	Бал оценки эффекта (1 – полный, 0 – отсутствие)
БАС	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт реже 1 раза в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Дискомфорт сохранился, других жалоб не было	1
СНК	Изжога 1 раз в день, чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, чаще 2 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Дискомфорт в эпигастрии, послабление стула на фоне лечения	1
АМО	Изжога 1 раз в день или чаще, дискомфорт 1 раз в день, но чаще 1 раза в неделю, тошнота реже 1 раза в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Жалоб нет	1
ЖМА	Изжога 2 раза в неделю, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Жалоб нет	1
АЕИ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Ощущение кислого во рту, изжога периодически	0
РЕА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели. Тошнота не возникала ни разу за 2 недели. Отрыжка воздухом не возникала ни разу за 2 недели	1
ССА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога реже чем 1 раз в месяц, дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели, тошнота не возникала ни разу за 2 недели, отрыжка реже 1 раза в месяц	1
РТН	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
СЖС	Ощущение кислого во рту, изжога периодически, 1 раз в неделю	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
СМП	Изжога, тяжесть в животе после еды, почти каждый день	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1

Комментарий к табл. 10: из 10 случаев у 1 нет эффекта: отсутствие эффекта в 10% при 95% ДИ (Fisher's) 3–44,5.

Комментарий к табл. 11: из 10 случаев у 3 нет эффекта: 30% при 95% ДИ (Fisher's 6,7–65,2).

Сопоставление эффективности групп А [90% (95% ДИ (Fisher's) 55,5–99,7)] и В [70% (95% ДИ (Fisher's) 34,8–93,3)] методом частотных таблиц (таблица 2×2) показало, что разность в эффективности лечения группы с эскалацией дозы в сравнении с группой без эскалации недостоверна (Chi-square (df=1)=1,25, p=0,26 и Fisher exact p, one-tailed=0,29, two-tailed=0,58).

Удовлетворенность лечением. Общая удовлетворенность субъектов исследования лечением представлена в табл. 12.

Таблица 11

Оценка эффективности лечения Итомедом по Лидской шкале в группе В (без эскалации дозы)

Table 11

Evaluation of the effectiveness of treatment and maintenance with Itomed on Leeds Assessment in group B (without dose escalation)

Шифр	Описание клинических проявлений		
	До начала лечения	Через 30 дней лечения	Балл оценки эффекта (1 – полный, 0 – отсутствие)
МСД	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в месяц. Отрыжка воздухом 1 раз в неделю	Состояние не изменилось, жалобы прежние	0
ВАА	Дискомфорт 1 раз в неделю, тошнота 1 раз в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в месяц	Жалоб нет	1
ЯАН	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю	0
СТС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога реже чем 1 раз в месяц, дискомфорт не возникал ни разу, тошнота не возникала ни разу, отрыжка реже 1 раза в месяц	1
ВКС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
КВМ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
ГЮВ	Изжога постоянная, каждый день	Изжога и дискомфорт не возникали	1
ЛТИ	Изжога, тяжесть в животе после еды, кислый привкус во рту, тошнота 2–3 раза в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
РВМ	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю	Изжога чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт реже чем 1 раз в месяц	0
ЦКН	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота реже 1 раза в месяц	Изжога и дискомфорт не возникали	1

Таблица 12
Оценка удовлетворенности субъектов исследования лечением
Table 12
Assessment of the satisfaction of the study subjects with treatment

1. Укажите, какой (-ие) из следующих симптомов вы испытывали последние 14 дней	Число	% от 20 случаев
1. Изжога в течение дня	2	10 (Fisher's)=0,012–0,317
2. Изжога в ночное время	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
3. Кислотный рефлюкс	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
4. Затруднения при глотании	0	
5. Боль в животе	0	
2. Оцените, пожалуйста, степень облегчения, которая достигается после принятия лекарственного средства		
1. Облегчение отсутствует	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
2. Облегчение незначительное	3	15 (Fisher's)=0,032–0,379
3. Облегчение умеренное	0	
4. Облегчение значительное	7	35 (Fisher's)=0,154–0,592
5. Полностью устраняет симптом	9	45 (Fisher's)=0,231–0,685
Степень облегчения значительная и полная составляет	80 (Fisher's)=0,563–0,943	
3. Я удовлетворен (-а) быстротой действия лекарственного средства		
1. Полностью согласен	5	25 (Fisher's)=0,087–0,491
2. Согласен	10	50 (Fisher's)=0,272–0,728
3. Затрудняюсь ответить	3	15 (Fisher's)=0,032–0,379
4. Не согласен	2	10 (Fisher's)=0,012–0,317
5. Полностью не согласен		
Удовлетворенность быстротой действия лекарственного средства составляет	75 (Fisher's)=0,509–0,913	
4. В целом я удовлетворен (-а) тем, насколько хорошо данное лекарственное средство уменьшает беспокоящие меня симптомы		
1. Полностью согласен	6	30 (Fisher's)=0,119–0,543
2. Согласен	11	55 (Fisher's)=0,315–0,769
3. Затрудняюсь ответить	3	15 (Fisher's)=0,032–0,379
4. Не согласен	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
5. Полностью не согласен		
Данное лекарственное средство хорошо уменьшает беспокоящие меня симптомы	85 (Fisher's)=0,621–0,968	
5. Я уверен (-а), что при приеме данного лекарственного средства мое самочувствие улучшится		
1. Полностью согласен	9	45 (Fisher's)=0,231–0,685
2. Согласен	8	40 (Fisher's)=0,191–0,639
3. Затрудняюсь ответить	2	
4. Не согласен	1	
5. Полностью не согласен		
При приеме данного лекарственного средства самочувствие улучшится	85 (Fisher's)=0,621–0,968	

Окончание таблицы 12

6. Я уверен (-а), что данное лекарственное средство будет продолжать мне помогать		
1. Полностью согласен	6	
2. Согласен	11	
3. Затрудняюсь ответить	1	
4. Не согласен	2	
5. Полностью не согласен		
Уверен(-а), что данное лекарственное средство будет продолжать мне помогать		85 (Fisher's)=0,621–0,968
7. Данное лекарственное средство легко принимать		
1. Полностью согласен	13	65 (Fisher's)=0,408–0,846
2. Согласен	7	35 (Fisher's)=0,154–0,592
3. Затрудняюсь ответить		
4. Не согласен		
5. Полностью не согласен		
8. Данное лекарственное средство удобно для приема		
1. Полностью согласен	11	55 (Fisher's)=0,315–0,769
2. Согласен	8	40 (Fisher's)=0,191–0,639
3. Затрудняюсь ответить	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
4. Не согласен		
5. Полностью не согласен		
9. Я буду продолжать принимать данное лекарственное средство для уменьшения беспокоящих меня симптомов		
1. Полностью согласен	5	25 (Fisher's)=0,087–0,491
2. Согласен	10	50 (Fisher's)=0,272–0,728
3. Затрудняюсь ответить	3	
4. Не согласен	2	
5. Полностью не согласен		

Комментарий к табл. 12: вопросы 7 и 8 позволяют оценить возможность ложных ответов. Так, в вопросе 8 «Данное лекарственное средство удобно для приема» отмечена позиция «Затрудняюсь ответить», что явно противоречит вопросу 7 «Данное лекарственное средство легко принимать», т. е. такой ответ можно считать ложным. При учете 95% ДИ от 0 до 15% возможны ложные ответы (в 5% случаев). Возможная ошибка (ложный ответ) в ответах при 95% достоверности максимум 15%. Таким образом, значения выше 15% являются истинными.

При самооценке удовлетворенности лечением участники исследования отметили следующее:

- значительная и полная степень облегчения составляет 80% при 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3;
- удовлетворенность быстротой действия – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3;
- хорошее действие по уменьшению симптомов – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;

- улучшение самочувствия – 85% при 95% ДИ (Fisher’s) 62,1–96,8;
- уверенность в продолжении положительного эффекта – 85% при 95% ДИ (Fisher’s) 62,1–96,8;
- возможность получить уменьшение беспокоящих симптомов при продолжении приема данного лекарственного средства – 75% при 95% ДИ (Fisher’s) 50,9–91,3.

Возможное влияние Итомеда на соотношение компонентов в массе тела: внеклеточная вода / внутриклеточная вода, безжировая масса / жировая масса, скелетно-мышечная масса / жировая масса.

В табл. 13 представлены результаты описательного статистического анализа соотношения компонентов массы тела испытуемых до и после лечения.

Комментарий к табл. 13: как следует из таблицы, достоверных отличий в соотношении компонентов массы тела до и после лечения Итомедом не выявлено.

Однако следует обратить внимание на тенденцию увеличения в соотношении АКМ/ЖМ от 1,73 до приема лекарства до 1,82 после лечения при сравнении по 75-м квартилям.

Итог анализа по первичным точкам оценки. Таким образом, лечение Итомедом эффективно и сопровождается облегчением симптомов. Так, на основании

Таблица 13
Описательная статистика данных биоимпедансометрии
Table 13
Descriptive statistics of bioimpedance data

Variable	Valid N	До приема препарата						По окончании лечения (на 30-й день)					
		Mean	CI 95%	CI ±95%	Median	Q25	Q75	Mean	CI 95%	CI ±95%	Median	Q25	Q75
ЖМ (кг)	20	22,1	18,4	25,8	19,6	15,8	28,6	21,3	17,6	24,9	20,2	15,4	27,2
ЖМ (%)	20	27,5	23,3	31,6	27,5	23,5	34,5	27,2	23,4	31,0	26,5	22,5	33,0
БЖМ (кг)	20	53,1	50,0	56,2	53,0	49,2	56,8	54,4	50,5	58,4	53,8	49,8	58,2
АКМ (кг)	20	34,8	32,8	36,8	35,2	32,5	37,2	35,3	33,2	37,3	35,5	33,2	37,5
АКМ (%)	20	47,5	44,8	50,1	48,5	42,5	49,5	47,0	44,4	49,5	47,0	42,0	49,5
ОВ (л)	20	39,5	36,7	42,4	38,8	36,0	42,2	39,9	37,0	42,7	39,4	36,4	42,6
ООЖ (л)	20	33,5	31,8	35,2	34,2	30,6	35,5	33,7	31,9	35,5	33,9	30,8	36,3
ОВнек. (л)	20	11,2	10,6	11,8	11,1	10,1	11,9	11,4	10,7	12,1	11,7	10,5	12,4
ОВнук. (л)	20	22,3	21,2	23,5	22,6	20,5	23,8	22,3	21,0	23,5	22,3	20,6	24,3
ОО (ккал)	20	1485	1414	1557	1452	1380	1566	1413	1242	1583	1442	1370	1586
ФУгол 28	20	8,8	8,0	9,6	8,7	7,5	9,9	8,3	7,4	9,1	8,0	7,3	9,7
ФУгол 115	20	32,3	30,0	34,6	32,1	29,0	35,6	30,6	28,0	33,2	30,2	27,8	35,2

Примечания: CI – доверительный интервал ±95%, Q – квартили (25-й и 75-й), ЖМ – жировая часть массы, БЖМ – безжировая масса, АКМ – активная клеточная масса, ОВ – общая вода, ООЖ – общий объем жидкости, ОВнек. – объем внеклеточной жидкости, ОВнук. – объем внутриклеточной жидкости, ОО – базовая потребность в энергии (основной обмен), ФУгол 28 – фазовый угол при низкой частоте, ФУгол 115 – фазовый угол при высокой частоте.

сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения по Лидской шкале положительный эффект отмечен у 16 человек (80%; 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 – полный (70%; 95% ДИ (Fisher's) 45,7–88,1).

Сопоставление эффективности лечения группы А (с эскалацией дозы) [90% (95% ДИ (Fisher's) 55,5–99,7)] и В (без эскалации) [70% (95% ДИ (Fisher's) 34,8–93,3)] по эффективности методом частотных таблиц (таблица 2×2) показало отсутствие статистической достоверности (Chi-square (df=1)=1,25, p=0,26 и Fisher exact p, one-tailed=0,29, two-tailed=0,58).

Участники исследования при самооценке удовлетворенности лечением отметили следующее:

- значительная и полная степень облегчения составляет 80% при 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3;
- удовлетворенность быстротой действия – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3;
- хорошее действие по уменьшению симптомов – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- улучшение самочувствия – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- уверенность в продолжении положительного эффекта – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- возможность получить уменьшение беспокоящих симптомов при продолжении приема данного лекарственного средства – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3.

Как следует из табл. 13, достоверных отличий в соотношении компонентов массы тела до и после лечения Итогомедом не выявлено.

Однако следует обратить внимание на тенденцию увеличения в соотношении АКМ/ЖМ от 1,73 до приема лекарства до 1,82 после лечения при сравнении по 75-м квартилям.

Вторичные точки оценки. Оценка сопряженности эффективности и удовлетворенности лечением со степенью выраженности метаболической дисфункции: сопоставление эффективности с антропометрическими показателями дисметаболизма (окружность талии и отношение окружности талии к окружности бедра) показано в табл. 14.

Анализ: ДМ: эффект: $y=0,9-0,2 \cdot x$; $r=-0,25$; $p=0,29$; $r^2=0,06$. Достоверной сопряженности нет. Имеется тенденция с обратной взаимосвязью эффективности и наличием дисметаболизма (r (Spearman) = $-0,25$).

Значения после окончания приема препарата: дополнительная достоверная прямая положительная корреляция (эффективность / компонент массы) обнаружена со значениями следующих компонентов массы тела: АКМ (кг) должная $r=0,50$, $p=0,044$, АКМ (кг) измеренная $r=0,57$, $p=0,008$; ООЖ (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ООЖ (л) измеренный $r=0,50$, $p=0,025$; ОВнек. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнек. (л) измеренный $r=0,45$, $p=0,044$; ОВнук. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнук. (л) измеренный $r=0,46$, $p=0,044$. Таким образом, определена средняя степень корреляции для АКМ и слабая взаимосвязь между эффективностью и компонентами массы тела, участвующими в водно-электролитном балансе. Рассчитанная предрасположенность к отсутствию эффекта при значениях АКМ менее 34 кг составляет 80,0% (рассчитано в статистической модели).

Таблица 14
Сопоставление эффективности итоприда с наличием признаков дисметаболизма или компонентов метаболического синдрома
Table 14
Comparison of the effectiveness of Itopride with the presence of signs of dysmetabolism or components of metabolic syndrome

Шифр	До приема препарата		После лечения		Наличие ДМ (1 – да)	Наличие эффекта (1 – да)
	Талия	Индекс Т/Б	Талия	Индекс Т/Б		
МСД	86	0,85	88	0,87	1	0
БАС	75	0,7	87	0,98	0	1
СНК	91	0,79	95	0,87	1	1
ВАА	97	1	93	1,07	1	1
АМЮ	90	0,87	91	0,9	1	1
ЖМА	89	0,79	98	0,89	0	1
ЯАН	82	0,86	74	0,8	1	0
АЕИ	95	0,81	91	0,78	1	0
СТС	87	0,79	90	0,79	0	1
ВКС	71	0,66	74	0,7	0	1
КВМ	99	0,92	99	0,89	1	1
РЕА	98	0,87	100	0,89	1	1
ССА	102	0,85	102	0,85	1	1
РТН	80	0,78	82	0,78	0	1
СЖС	78	0,73	81	0,75	0	1
СМП	91	0,89	100	0,95	1	1
ГЮВ	75	0,75	75	0,75	0	1
ЛТИ	99	0,82	99	0,82	0	1
РВМ	66	0,69	66	0,69	0	0
ЦКН	64	0,74	64	0,74	0	1

Примечание: ДМ – дисметаболизм (устанавливался по сочетанию 2 показателей окружности талии и индекса талия/бедро).

Дополнительный анализ данных таблицы показывает следующее. В 10 случаях без дисметаболизма (ДМ=0) у 1 испытуемого не отмечено положительного эффекта (10% при 95% ДИ (Exact 95%) 0,5–39,4). При этом у 10 лиц с ДМ отсутствие эффекта отмечено в 3 случаях – 30% при 95% ДИ (Fisher’s) 6,7–65,2. Сопоставление по частотной таблице 2×2 не выявило достоверной разницы: Fisher exact p, one-tailed p=0,29, Chi-square (B/C) p=,077.

Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови, относящимися к критериям дисметаболизма, представлено в табл. 15, 16.

С учетом наличия изменений в лабораторных маркерах до и после лечения проведено сопоставление по медианной статистике (табл. 17).

На рис. 2 показано графическое сопоставление медианных значений глюкозы в крови до (Глюкоза_до) и после лечения препаратом (Глюкоза_пос).

Статистический анализ медианных значений представлен ниже.

Таблица 15
Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови до лечения
Table 15
Comparison of efficacy with routine blood biochemical parameters before treatment

Variable	Descriptive Statistics (Spreadsheet 1)						
	Valid N	Mean	Confidence	Confidence	Median	Lower	Upper
Белок	10	71,5	69,9	73,2	71,7	69,0	73,3
Били_Общ	10	11,9	8,2	15,5	10,3	8,7	11,7
Билиру_Связ	10	2,1	1,4	2,8	1,7	1,5	2,1
Креатин	10	80,8	74,6	87,0	81,9	73,5	84,8
Мочев	10	6,0	4,8	7,1	6,0	5,1	7,0
Глюкоза	10	5,3	5,0	5,7	5,3	5,0	5,6
Амилаза	10	59,3	44,3	74,3	51,4	49,1	71,5
АСТ	10	22,5	18,7	26,4	21,7	19,9	23,7
АЛТ	10	20,3	13,6	27,0	19,0	15,5	24,0
ЩФ	10	68,1	58,0	78,2	64,4	57,0	75,4
Холест	10	6,3	5,6	7,7	6,5	4,8	8,9
СРБ	10	2,9	0,6	5,2	1,7	0,4	5,7

Таблица 16
Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови после лечения
Table 16
Comparison of efficacy with routine blood biochemical parameters after treatment

Variable	Descriptive Statistics (Spreadsheet 1)						
	Valid N	Mean	Confidence	Confidence	Median	Lower	Upper
Белок	9	74,5	71,7	77,3	74,9	72,2	77,0
Били_Общ	10	13,1	8,2	18,0	11,2	9,0	15,7
Билиру_Связ	10	2,2	1,4	3,0	2,0	1,5	2,2
Креатин	10	80,7	74,0	87,3	78,2	73,2	84,2
Мочев	10	5,7	4,5	6,9	5,1	4,8	5,9
Глюкоза	10	4,7	4,3	5,1	4,7	4,5	5,1
Амилаза	10	62,0	47,6	76,4	56,4	52,7	61,8
АСТ	10	25,0	20,6	29,3	24,8	20,3	27,5
АЛТ	10	24,4	19,3	29,4	24,1	17,8	31,7
ЩФ	10	74,3	58,7	89,9	66,4	58,4	98,5
Холест	10	5,6	4,8	6,4	6,0	4,1	6,8
СРБ	10	3,1	0,8	5,4	1,6	0,4	4,9

Таблица 17
Сопоставление медианных значений показателей крови до и после лечения
Table 17
Comparison of median values of blood parameters before and after treatment

Variable	Valid N	До назначения препарата			После 30 дней приема препарата		
		Median	Lower	Upper	Median	Lower	Upper
Белок	10	71,7	69,0	73,3	74,9	72,2	77,0
Били_Общ	10	10,3	8,7	11,7	11,2	9,0	15,7
Билиру_Связ	10	1,7	1,5	2,1	2,0	1,5	2,2
Креатин	10	81,9	73,5	84,8	78,2	73,2	84,2
Мочев	10	6,0	5,1	7,0	5,1	4,8	5,9
Глюкоза	10	5,3	5,0	5,6	4,7	4,5	5,1
Амилаза	10	51,4	49,1	71,5	56,4	52,7	61,8
АСТ	10	21,7	19,9	23,7	24,8	20,3	27,5
АЛТ	10	19,0	15,5	24,0	24,1	17,8	31,7
ЩФ	10	64,4	57,0	75,4	66,4	58,4	98,5
Холестерол	10	6,5	4,8	8,9	6,0	4,1	6,8
СРБ	10	1,7	0,4	5,7	1,6	0,4	4,9

Аналитическое сопоставление содержания глюкозы в крови (ммол/л) до назначения Итомеда в сравнении с 30-м днем приема препарата показывает существенную достоверную разность: содержание глюкозы после 30 дней лечения оказалось ниже в сравнении с днем начала лечения (медиана с 25-м и 75-м квартилями) – Me=4,7

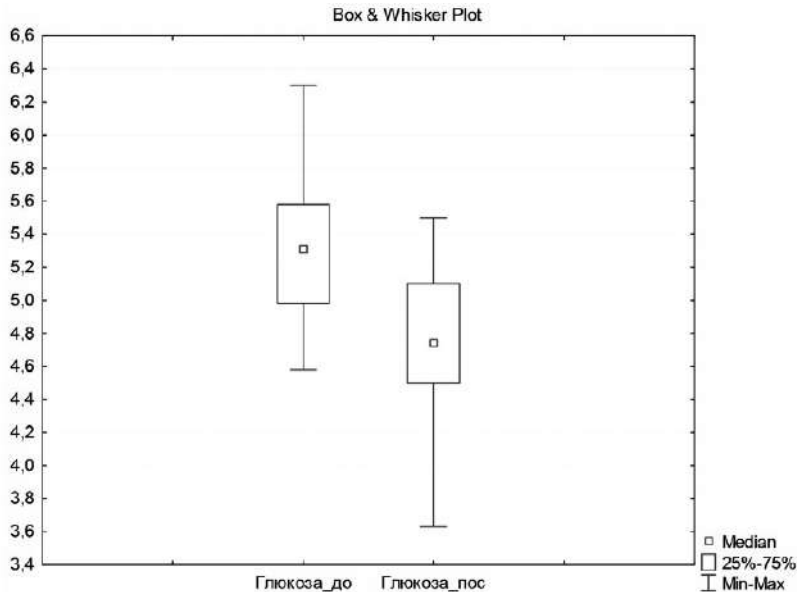


Рис. 2. Графическое сопоставление медианных значений глюкозы в крови до и после лечения
Fig. 2. Graphical comparison of median blood glucose values before and after treatment

Pair of Variables	Sign Test Marked tests are significant at p <,05000			
	No. of Non-ties	Percent v<V	Z	p-value
Глюкоза_до & Глюкоза_пос	10	10,0	2,21	0,026857

Pair of Variables	Wilcoxon Matched Pairs Test Marked tests are significant at p<,05000			
	Valid N	T	Z	p-value
Глюкоза_до & Глюкоза_пос	10	2,0	2,59	0,009345

при Q25/75=4,5–5,1 в сравнении с Me=5,3 при Q25/75=5,0–5,6. Обнаружена достоверная разность в содержании мочевины в крови: Me=5 при Q25/75=4,8–5,9 в сравнении с Me=6,0 при Q25/75=5,1–7,0.

Сопоставление содержания холестерина в крови до и после лечения не выявило достоверных отличий, но имеется тенденция к снижению содержания после лечения. Аналогичная ситуация определена для содержания в крови общего билирубина (Били_Общ), связанного билирубина (Билиру_Связ), креатинина, амилазы, СРБ, АСТ и АЛТ.

Гематологический анализ. Значения гематологических показателей на всех визитах находятся в границах референтных значений по средним, медиане и дисперсии по 95% ДИ и 25–75-м квартилям. Достоверных изменений по визиту после лечения по сравнению с первым (без лечения) не выявлено. Нежелательных реакций по гематологическим показателям на лечение Итомедом не зарегистрировано.

Оценка сопряженности безопасности со степенью выраженности метаболической дисфункции: клинически значимая нежелательная реакция отмечена у 1 добровольца (СНК) в виде послабления стула легкой степени выраженности, не нуждающаяся в отмене препарата. У этого субъекта, по антропометрическим данным, имела место метаболическая дисфункция. Частота составила 5% при 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9.

По лабораторно-биохимическим показателям безопасности нежелательных реакций не обнаружено.

Выявить сопряженность нежелательных реакций со степенью выраженности дисметаболизма не удалось.

Состояние физиологического базального кетоза. Зарегистрированные значения физиологического кетоза до назначения лечения варьировали от 0 до 2,7 ppm, на 30-й день лечения – от 0 до 2,4 ppm. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии эффекта у препарата Итомед на интенсивность физиологического кетоза.

Оценки состояния печени по данным эластометрии. Результаты эластометрии печени представлены в табл. 18.

Описательная статистика показана в табл. 19.

На рис. 3 представлены результаты медианной статистики.

Учитывая более низкие значения (270,0 дБ/м) 25-й квартили после 30 дней посчитана частота встречаемости такого значения и ниже в группе до начала лечения и через 30 дней лечения. Получено: до – 1 случай, после 30 дней – 5 случаев. Полученные данные обработаны методом частотных таблиц.

Таблица 18
Результаты оценки стеатоза печени (дБ/м) до и после 30 дней приема препарата Итомед
Table 18
The results of the assessment of liver steatosis (dB/m) before and after 30 days of using Itomed

Шифр	До назначения		Через 30 дней приема	
	UAP (дБ/м)	Степень выраженности	UAP (дБ/м)	Степень выраженности
МСД	377	3	376	3
БАС	320	3	208	0
СНК	325	3	255	1
ВАА	294	3	359	3
АМЮ	316	3	376	3
ЖМА	291	2	216	0
ЯАН	302	3	274	2
АЕИ	322	3	275	2
СТС	350	3	374	3
ВКС	375	3	266	2
КВМ	294	3	312	3
РЕА	376	3	302	3
ССА	371	3	330	3
РТН	240	1	282	2
СЖС	278	2	328	3
СМП	287	2	254	1
ГЮВ	367	3	367	3
ЛТИ	329	0	351	3
РВМ	290	2	282	2
ЦКН	271	2	282	2

Таблица 19
Описательная статистика данных табл. 18
Table 19
Descriptive statistics of the data in Table 18

Variable	Descriptive Statistics								
	Valid N	Mean	95% ДИ	±95% ДИ	Median	Q25	Q75	10-Perc	90-Perc
UAP_0	20	318,8	300,1	337,4	318,0	290,5	358,5	274,5	375,5
UAP_30	20	303,5	278,9	328,0	292,0	270,0	355,0	235,0	375,0

Proportions (of Yes): A (30 дней после), –0.30 in B (до лечения), –0.05. Risk (of Yes) in population: 17.50% (calculated). Exposed to risk factor: 50.00% (calculated). Exact tests: Fisher’s P: One-tailed: p=0.046. N – 1 chi-square=4.221, p=0.040. Pearson’s chi-square=4.329, p=0.037.

ODDS RATIO (A:B)=8.14 [reciprocal=0.12], Mid-P exact confidence intervals: 95%: 1.00 to 197.57. PETO ODDS RATIO (A:B)=5.41 [reciprocal=0.18, Confidence intervals: 95%: 1.08 to 27.08.

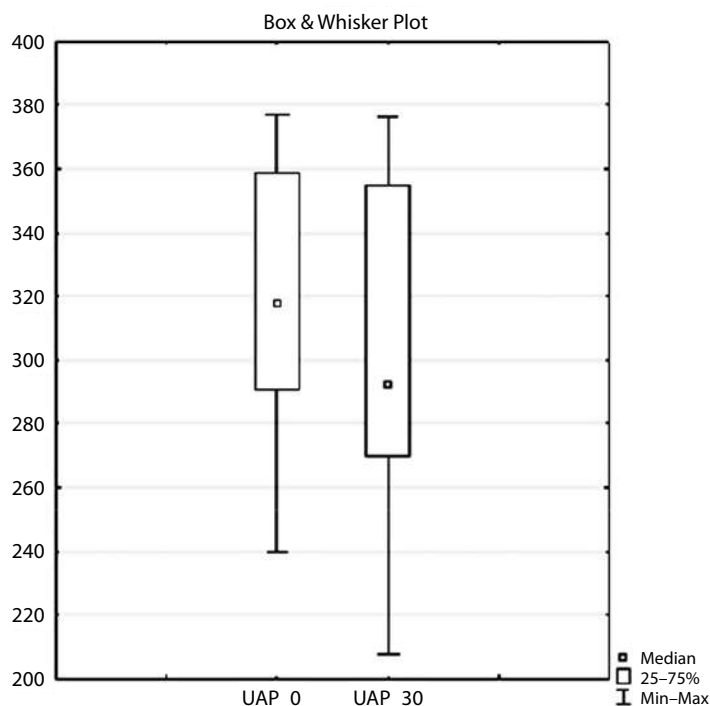


Рис. 3. Результаты медианной статистики значений стеатоза печени до (UAP_0) и после (UAP_30) 30 дней приема препарата Итомед
Fig. 3. Results of median statistics of liver steatosis values before (UAP_0) and after (UAP_30) 30 days of taking the Itomed

Оценка состояния печени по данным эластометрии выявила возможное достоверное влияние приема препарата Итомед на стеатоз печени с шансом снижения (OR – Odd Ratio) степени стеатоза, который составил 5,4 при 95% ДИ 1,08–27,08.

Итоги анализа по вторичным точкам оценки. Анализ: ДМ: эффект: $y=0,9-0,2 \cdot x$; $r=-0,25$; $p=0,29$; $r^2=0,06$. Достоверной сопряженности нет. Имеется тенденция с обратной взаимосвязью эффективности и наличием дисметаболизма (r (Spearman) = $-0,25$).

Значения после окончания приема препарата: эффект: ЖМ (должная): $y=14,3 \pm 1,9 \cdot x$; $r=0,50$; $p=0,0255$; $r^2=0,25$. Нет корреляции по измеренным значениям ЖМ. Дополнительная достоверная прямая положительная корреляция обнаружена со значениями следующих компонентов массы тела: ООЖ (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ООЖ (л) измеренный $r=0,50$, $p=0,025$; ОВнек. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнек. (л) измеренный $r=0,45$, $p=0,044$; ОВнук. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнук. (л) измеренный $r=0,46$, $p=0,044$.

Дополнительный анализ данных таблицы 17 показывает следующее. В 10 случаях без дисметаболизма (ДМ=0) у 1 не отмечено положительного эффекта (10% при 95% ДИ (Exact 95%) 0,5–39,4). При этом у 10 лиц с ДМ отсутствие эффекта отмечено в 3 случаях, 30%, при 95% ДИ (Fisher's) 6,7–65,2). Сопоставление по частотной таблице

2x2 не выявило достоверной разницы: Fisher exact p, one-tailed p=0,29, Chi-square (B/C) p=,077.

Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови, относящимися к критериям дисметаболизма: аналитическое сопоставление содержания глюкозы в крови (ммол/л) до назначения Итомеда в сравнении с 30-м днем приема препарата показывает существенную достоверную разность: содержание глюкозы после 30 дней лечения оказалось ниже в сравнении с днем начала лечения (медиана с 25-м и 75-м квартилями) – Me=4,7 при Q25/75=4,5–5,1 в сравнении с Me=5,3 при Q25/75=5,0–5,6. Обнаружена достоверная разность в содержании мочевины в крови: Me=5 при Q25/75=4,8–5,9 в сравнении с Me=6,0 при Q25/75=5,1–7,0.

Сопоставление содержания холестерина в крови до и после лечения не выявило достоверных отличий. Аналогичная ситуация определена для содержания в крови общего билирубина (Били_Общ), связанного билирубина (Билиру_Связ), креатинина, амилазы, СРБ, АСТ и АЛТ.

Клинически значимая нежелательная реакция отмечена у 1 добровольца (СНК) в виде послабления стула легкой степени выраженности, не нуждающаяся в отмене препарата. У этого субъекта, по антропометрическим данным, имела место метаболическая дисфункция. Частота составила 5% при 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9.

По лабораторно-биохимическим показателям безопасности нежелательных реакций не обнаружено.

Выявить сопряженность нежелательных реакций со степенью выраженности дисметаболизма не удалось.

Зарегистрированные значения физиологического кетоза до назначения лечения варьировали от 0 до 2,7 ppm, на 30-й день лечения – от 0 до 2,4 ppm. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии эффекта у препарата Итомед на интенсивность физиологического кетоза.

Оценка состояния печени по данным эластометрии выявила возможное достоверное влияние приема препарата Итомед на стеатоз печени с шансом снижения (OR) степени стеатоза, который составил 5,4 при 95% ДИ 1,08–27,08.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное контролируемое рандомизированное сопоставительное исследование по уточнению эффективности и безопасности лекарственного средства Итомед у пациентов с необследованной диспепсией на основе самооценки пациентов и с учетом их метаболических характеристик позволило получить ряд новых данных. Всего, в соответствии с критериями включения/исключения, в исследование на визите скрининга включено 20 волонтеров, не имеющих существенной структурной патологии, т. е. число наблюдений (N) в этой группе составило 20 случаев (N=20). При этом все 20 человек начали лечение Итомедом, 10 человек получали лечение с эскалацией дозы.

В группе было мужчин 15% (95% ДИ (Fisher's) 4–35). С окружностью талии выше 102 см для мужчин и 88 см для женщин – 8 чел., или 40%, при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9. Отношение талия/бедря выше референтных имеют 6 чел., или 30%, при 95% ДИ (Fisher's) 11,9–54,3. По окружности запястья: мезоморфов – 11 чел. (55% при 95% ДИ (Fisher's) 31,5–76,9), эктоморфов – 8 (40% при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9) и эндоморфов – 1 (0,5% при 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9). По оценке врачей, общая степень

выраженности симптомов отмечена как средняя у 12 (60% при 95% ДИ (Fisher's) 36,1–80,9) добровольцев и легкая у 8 (40% при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9).

Полученные результаты по употреблению алкогольных напитков: несколько раз в месяц – 55,0% (95% ДИ 31,5–76,9), несколько раз в год – 45,5% (95% ДИ 23,0–68,5) – характеризуют данную группу добровольцев как группу трезвенников и малопьющих, не превышающих безопасный уровень потребления алкогольных напитков.

Употребление алкогольных напитков в течение последних 7 дней до включения в исследование не зарегистрировано.

У 19 субъектов из 20 (95%; 95% ДИ (Fisher's) 75–99) зафиксирована изжога в сочетании с дискомфортом, у 8 (40%; 95% ДИ (Fisher's) 19–64) дополнительно тошнота и отрыжка. Суммарный спектр клинических проявлений в выбранной группе соответствует функциональным желудочно-кишечным расстройствам в виде диспепсии, одним из механизмов которых является развитие расстройства моторики эзофагогастродуоденальной зоны ЖКТ.

По оценке врачей, общая степень выраженности симптомов отмечена как средняя у 12 (60% при 95% ДИ (Fisher's) 36,1–80,9) добровольцев и легкая у 8 (40% при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9).

Положительный эффект отмечен у 16 человек (80%; 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 – полный (70%; 95% ДИ (Fisher's) 45,7–88,1).

Разность в эффективности лечения группы с эскалацией дозы в сравнении с группой без эскалации недостоверна (χ^2 (df=1)=1,25, $p=0,26$ и Fisher exact p , one-tailed=0,29, two-tailed=0,58).

Участники исследования при самооценке удовлетворенности лечением отметили следующее:

- значительная и полная степень облегчения составляет 80% при 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3;
- удовлетворенность быстротой действия – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3;
- хорошее действие по уменьшению симптомов – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- улучшение самочувствия – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- уверенность в продолжении положительного эффекта – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- возможность получить уменьшение беспокоящих симптомов при продолжении приема данного лекарственного средства – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3.

Достоверных отличий в соотношении компонентов массы тела до и после лечения Итомедом не выявлено.

Однако следует обратить внимание на тенденцию увеличения в соотношении АКМ/ЖМ от 1,73 до приема лекарства до 1,82 после лечения при сравнении по 75-м квартилям.

Лечение Итомедом эффективно и сопровождается облегчением симптомов. Так, на основании сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения по Лидской шкале положительный эффект отмечен у 16 человек (80%; 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 – полный (70%; 95% ДИ (Fisher's) 45,7–88,1).

Сопоставление эффективности лечения группы А (с эскалацией дозы) [90% (95% ДИ (Fisher's) 55,5–99,7)] и В (без эскалации) [70% (95% ДИ (Fisher's) 34,8–93,3)] по эффективности методом частотных таблиц (таблица 2×2) показало отсутствие

статистической достоверности (Chi-square (df=1)=1,25, p=0,26 и Fisher exact p, one-tailed=0,29, two-tailed=0,58).

Анализ: ДМ: эффект: $y=0,9-0,2 \cdot x$; $r=-0,25$; $p=0,29$; $r^2=0,06$. Достоверной сопряженности нет. Имеется тенденция с обратной взаимосвязью эффективности и наличием дисметаболизма (r (Spearman) = $-0,25$).

Значения после окончания приема препарата: эффект: ЖМ (должная): $y=14,3 \pm 1,9 \cdot x$; $r=0,50$; $p=0,0255$; $r^2=0,25$. Не получено корреляции по измеренным значениям ЖМ. Дополнительная достоверная прямая положительная корреляция обнаружена со значениями следующих компонентов массы тела: АКМ (кг) должная $r=0,50$, $p=0,044$, АКМ (кг) измеренная $r=0,57$, $p=0,008$; ООЖ (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ООЖ (л) измеренный $r=0,50$, $p=0,025$; ОВнек. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнек. (л) измеренный $r=0,45$, $p=0,044$; ОВнук. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнук. (л) измеренный $r=0,46$, $p=0,044$.

Дополнительный анализ данных таблицы 17 показывает следующее. В 10 случаях без дисметаболизма (ДМ=0) у 1 не отмечено положительного эффекта (10% при 95% ДИ (Exact 95%) 0,5–39,4). При этом у 10 лиц с ДМ отсутствие эффекта отмечено в 3 случаях, 30%, при 95% ДИ (Fisher's) 6,7–65,2. Сопоставление по частотной таблице 2x2 не выявило достоверной разницы: Fisher exact p, one-tailed p=0,29, Chi-square (B/C) p=0,077.

Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови, относящимися к критериям дисметаболизма: аналитическое сопоставление содержания глюкозы в крови (ммол/л) до назначения Итомеда в сравнении с 30-м днем приема препарата показывает существенную достоверную разность: содержание глюкозы после 30 дней лечения оказалось ниже в сравнении с днем начала лечения (медиана с 25-м и 75-м квартилями) – $Me=4,7$ при $Q25/75=4,5-5,1$ в сравнении с $Me=5,3$ при $Q25/75=5,0-5,6$. Обнаружена достоверная разность в содержании мочевины в крови: $Me=5$ при $Q25/75=4,8-5,9$ в сравнении с $Me=6,0$ при $Q25/75=5,1-7,0$.

Сопоставление содержания холестерина в крови до и после лечения не выявило достоверных отличий, но имеется тенденция к снижению его содержания в крови. Аналогичная ситуация определена для содержания в крови общего билирубина (Били_Общ), связанного билирубина (Билиру_Связ), креатинина, амилазы, СРБ, АСТ и АЛТ.

Клинически значимая нежелательная реакция отмечена у 1 добровольца (СНК) в виде послабления стула легкой степени выраженности, не нуждающаяся в отмене препарата. У этого субъекта, по антропометрическим данным, имела место метаболическая дисфункция. Частота составила 5% при 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9.

По лабораторно-биохимическим показателям безопасности нежелательных реакций не обнаружено.

Выявить сопряженность нежелательных реакций со степенью выраженности дисметаболизма не удалось.

Зарегистрированные значения физиологического кетоза до назначения лечения варьировали от 0 до 2,7 ppm, на 30-й день лечения – от 0 до 2,4 ppm. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии эффекта у препарата Итомед на интенсивность физиологического кетоза.

Оценка состояния печени по данным транзистентной эластометрии выявила возможное достоверное влияние приема препарата Итомед на стеатоз печени с шансом снижения (OR) степени стеатоза, который составил 5,4 при 95% ДИ 1,08–27,08.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность применения Итоприда у пациентов с необследованной диспепсией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hunt R, Quigley E, Abbas Z, Eliakim A, Emmanuel A, Goh KL. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort. May 2013. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(7):567–578.
2. Lazebnik L.B. Recommendations for the management of primary patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;5(153):4–18. (in Russian)
3. Wauters L, Dickman R, Drug V., et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:307–331.
4. Talley N.J., Vakil N.B. & Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–1780.
5. Kim Y.S., et al. Plasma levels of acylated ghrelin in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2012;18(18):2231–2237.
6. Van Boxel O.S., et al. Functional dyspepsia patients have lower mucosal cholecystokinin concentrations in response to duodenal lipid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(2):205–212.
7. Witte A.B., et al. Duodenal epithelial transport in functional dyspepsia: Role of serotonin. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013;4(2):28–36.
8. Lankarani K.B., Moghadami M., Masoumpour M., Geramizadeh B. & Omrani G.R. Serum leptin level in patients with functional dyspepsia. *Dig Liver Dis*. 2004;36(11):717–721.
9. Yang H., Hou C., Xiao W., Qiu Y. The role of mechanosensitive ion channels in the gastrointestinal tract. *Front. Physiol*. 2022;13:904203.
10. Abdusattarov A.A., Zhurayeva M.A., Sobirzhonova N.A. Functional dyspepsia in patients with diabetes mellitus type 2 diabetes and metabolic syndrome. *World Bulletin of Public Health*. 2023;29:151–153.
11. Diaofeng Wu, Qi Zhang, Bo Sun, Xianzhong Yan, Yong Tang, Xiulan Qiao, Qin Chen, Shuguang Yu, Fanrong Liang. 1H NMR-based metabolomic study on the metabolic changes in the plasma of patients with functional dyspepsia and the effect of acupuncture. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;51(3):698–704. ISSN: 0731-7085
12. Volarić M., Šojat D., Majnarić L.T., Vučić D. The Association between Functional Dyspepsia and Metabolic Syndrome – The State of the Art. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2024;21:237.
13. Choung RS, Talley NJ, Peterson J, Camilleri M, Burton D, Harmsen WS, Zinsmeister AR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19:180–187.
14. Li YH, Gong PL, Hou XH, Chen J, Liu NZ, Tian DA, Tang FA, Feng CW, Yang YX, Li HB. Itopride in treatment of 104 patients with functional dyspepsia: a randomized, double-blind controlled clinical trial. 2005;7:524–528.
15. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol*. 2006;41:513–523.
16. Mushiroda T, Douya R, Takahara E, Nagata O. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastropromkinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab Dispos*. 2000;28:1231–1237.
17. Ford A.C., et al. Definition, Pathogenesis, and Management of That Cursed Dyspepsia. *The Lancet*. 2020;396(10263):1689–1702.
18. Rai RR, et al. A Prospective Multicentric Postmarketing Observational Study to Characterize the Patient Population with Reduced Gastrointestinal Motility among Indian Diabetic Patients Receiving Itopride: The Progress Study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019 Jul-Sep;9(3):148–153.
19. Han, L., Zhao, L., Zhou, Y., et al. Altered metabolome and microbiome features provide clues in understanding irritable bowel syndrome and depression comorbidity. *ISME J*. 2022;16:983–996.
20. Keshteli AH, Madsen KL, Mandal R, et al. Comparison of the metabolomic profiles of irritable bowel syndrome patients with ulcerative colitis patients and healthy controls: new insights into pathophysiology and potential biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:723–732.
21. Global Itopride Hydrochloride API Market Size, Scope And Forecast Report. Report ID : 938053. Published: April 2024. Study Period: 2021–2031. Pages: 220.
22. Henry P. Parkman. Chapter 24. Prokinetic agents for gastroparesis. In: Richard W. McCallum, Henry P. Parkman, eds. *Gastroparesis*. Academic Press; 2021. P. 323–339.
23. Pee-Huat Chuah, Sanjiv Mahadeva. Chapter 19. Functional dyspepsia. In: Satish S.C. Rao, Yeong Yeh Lee, Uday C. Ghoshal, eds. *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility*. Academic Press; 2020. P. 281–292.
24. Pramoda Koduru, Malcolm Irani, Eamonn M.M. Quigley, Definition, Pathogenesis, and Management of That Cursed Dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(4):467–479.
25. Gianluca Catucci, Gianfranco Gilardi, Sheila J. Sadeghi. 1.20 – Drug Metabolism: Other Phase I Enzymes. In: Terry Kenakin, editor. *Comprehensive Pharmacology*. Elsevier; 2022. P. 509–562. ISBN: 978012820876
26. Tait C, Sayuk GS. The brain-gut-microbiota axis: a framework for understanding functional GI illness and their therapeutic interventions. *Eur J Intern Med*. 2021;84:1–9.
27. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–1279, e2.
28. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61.
29. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline 17 Dyspepsia – Management of Dyspepsia in Adults in Primary Care. Available at: <http://www.nice.org.uk> (accessed August 2023).

30. Jones R, Liker HR, Ducrotte P. Relationship between symptoms, subjective well-being and medication use in gastro-oesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1301–7.
31. McColl E, Junghard O, Wiklund I, et al. Assessing symptoms in gastro-esophageal reflux disease: how well do clinicians assessments agree with those of their patients? *Am J Gastroenterol.* 2005;100:118.
32. Leonid B. Lazebnik, Sergey A. Alekseenko, Sergii M. Tkach, Yuriy M. Stepanov, Yuri Marakhouski, et al. Effect of omeprazole on patient-reported outcome measures in uninvestigated heartburn: a multi-country, multi-center observational study. *International Journal of Research in Medical Science.* 2021;9(6):1–11.
33. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A., Nikolaev D.V., Starunova O.A., CHernyh S.P., Eryukova T.A., Kolesnikov V.A., Mel'nichenko O.A., Ponomaryova E.G. *Bioimpedance study of the body composition of the Russian population.* M.: RIH TSNIOIZ; 2014. 493 p. ISBN: 5-94116-018-6. (in Russian)
34. Marakhouski YK and Zharskaya OM. Mini Review Metabolically Unhealthy Phenotypes Differentiate by Biological (Metabolic) Age and Metabolic Flexibility. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2023;52(1). MS.ID: 008203
35. Belousova L.N., Evdokimova L.S., Evdokimov D.S., Serkova M.YU., Bakulin I.G. Liver steatosis: the search for new risk factors. Bioimpedance analysis and elastometry during screening. *Doctor.ru.* 2018;7(151):6–10. (in Russian)
36. Arthur L. Klatsky M.D. Moderate Drinking and Reduced Risk of Heart Disease. *Alcohol Research & Health.* 1999;23(1):15–18.
37. Walker H.K., et al. Quantity of Alcohol Consumed. Clinical Methods. 3rd ed. Butterworth Publishers; 2007. C. 1990.

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.3.005>



Авдей Г.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Болезнь Альцгеймера и сосудистые когнитивные нарушения

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 06.05.2024

Принята: 11.06.2024

Контакты: neuron1960@mail.ru

Резюме

Представлена дифференциальная диагностика болезни Альцгеймера (БА) и сосудистых когнитивных нарушений (СКН) по нейропсихологическим и нейровизуализационным признакам. Обращено внимание на взаимоотношения СКН и БА. Даны основные принципы терапии, и показаны положительные результаты при применении винпоцетина в форме ородиспергируемых таблеток для лечения как цереброваскулярных, так и нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сосудистые когнитивные нарушения, нейропсихологическая диагностика, принципы терапии

Audzei G.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 06.05.2024

Accepted: 11.06.2024

Contacts: neuron1960@mail.ru

Abstract

The differential diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and vascular cognitive impairment (VCI) based on neuropsychological and neuroimaging characteristics is presented. Attention is drawn to the relationship between SCN and BA. The basic principles of therapy are given and positive results are shown when using vinpocetine in the form of orodispersible tablets for the treatment of both cerebrovascular and neurodegenerative diseases.

Keywords: Alzheimer's disease, vascular cognitive impairment, neuropsychological diagnostics, principles of therapy

В настоящее время в мире насчитывается более 55 миллионов человек с деменцией, из которых более 60% проживает в странах с низким или средним уровнем дохода. Каждый год происходит почти 10 миллионов новых случаев деменции. Наиболее распространенной формой деменции является болезнь Альцгеймера (БА), на долю которой предположительно приходится 60–70% случаев. В настоящее время деменция занимает седьмое место среди ведущих причин смертности в мире и входит в число основных причин инвалидности пожилых людей и возникновения у них зависимости от посторонней помощи [1].

На сегодняшний день считается, что примерно 15–20% деменций пожилого возраста обусловлены сосудистой деменцией (СД). Распространенность ее составляет около 1,5% в странах Европы и примерно 2,2% в азиатских странах и повышается вдвое с увеличением возраста на каждые 5–10 лет [2, 3].

Если в основе патогенеза БА лежит накопление в паренхиме головного мозга патологического нейротоксического белка – бета-амилоида, то СД развивается при недостаточном кровоснабжении головного мозга или отдельных его структур [2]. Цереброваскулярные заболевания – первая по частоте причина когнитивных нарушений и вторая по частоте причина деменции, которая определяется по меньшей мере в 15% случаев [4].

Согласно общепринятой классификации, сюда относят инсульт и хроническую недостаточность мозгового кровообращения (дисциркуляторную энцефалопатию). В 1994 году в качестве альтернативы термину «сосудистая деменция» V. Hachinski и соавт. предложили термин «сосудистые когнитивные нарушения» (СКН) [5]. Как правило, развитию выраженных когнитивных нарушений, соответствующих степени деменции, предшествует стадия легких и умеренных когнитивных расстройств [6, 7]. Когнитивные нарушения, развившиеся вследствие указанных заболеваний, принято обозначать как СКН. В настоящее время установлено, что артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и другие патологические состояния повышают вероятность развития СКН и БА.

Для дифференциальной диагностики между БА и СКН важно провести нейропсихологический анализ мнестических расстройств, используя шкалу ишемии Хачинского, краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), тест «Батарея лобной дисфункции» (FAB), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), таблицы Горбова – Шульте, тест цифр и букв [8, 9].

Выраженные и прогрессирующие нарушения памяти, когда в первую очередь страдают запоминание текущих событий и воспоминания о недавнем прошлом на фоне сохранности в памяти воспоминаний отдаленных событий, наличие посторонних вpletений при воспроизведении (конфобуляций) – ранний и важный симптом БА [10]. Стационарный и малопрогрессирующий характер присущ когнитивным нарушениям при СКН. Преимущественно страдает оперативная память (пациент не может припомнить, что куда положил, забывает, что нужно сделать, не может усвоить новые алгоритмы деятельности). Нарушение памяти не распространяется на текущие события, отсутствует уязвимость воспоминаний о недавнем прошлом по сравнению с отдаленными событиями [11].

Большое значение для диагностики имеет анализ речевого статуса пациента. Для БА характерна прогрессирующая дисфазия (пациент не может правильно называть демонстрируемый предмет, часто вместо названия говорит предназначения

предмета (например, «то, чем едят» вместо «ручка»)). В дальнейшем исчезает большинство существительных, что делает речь малосодержательной. Может частично страдать понимание обращенной речи. При СКН в отсутствие инсультов в анамнезе с типичной локализацией патологического очага дисфазия не наблюдается. Нарушения речи могут быть представлены дизартрией и диспросодией, связанной с наличием псевдобульбарного паралича и/или амиостатическим синдромом [10, 11].

Нарушения внимания и управляющей функции (планирование, контроль) в большей степени присущи СКН [11]. Эти расстройства достаточно выражены на стадии умеренных когнитивных нарушений. Характерно снижение темпа познавательной деятельности, интеллектуальной гибкости. При БА внимание и управляющие функции длительное время остаются относительно сохранными [10].

Нарушения зрительно-пространственного гнозиса и праксиса присущи БА и СКН. У всех пациентов возникают проблемы при рисовании трехмерных геометрических фигур (кубика) или расположения стрелок на циферблате часов на заданное время (тест рисования часов). Однако при БА рано возникают трудности ориентировки на местности, сложности с ориентированием в малознакомых местах, что позже затрудняет их способность путешествовать по хорошо знакомым маршрутам [10–12].

Важнейшей отличительной особенностью БА от СКН является отсутствие на стадии легкой и умеренной деменции первичных двигательных, сенсорных и тазовых нарушений. Зато при СКН очаговая неврологическая симптоматика формируется достаточно рано, еще на стадии умеренных когнитивных расстройств. Изменяется походка пациентов: укорачивается шаг и увеличивается база ходьбы (лобная дисбазия) [13]. Имеют место падения, которые чаще всего возникают в начале ходьбы, при поворотах и остановках. Позже присоединяется псевдобульбарный синдром, обычно в сочетании с асимметричным пирамидным тетрапарезом и тазовыми нарушениями по центральному типу [14].

К нейровизуализационным признакам БА относится церебральная атрофия, которая максимально выражена в височно-теменных отделах головного мозга. Наиболее специфичны атрофические изменения в медиальных отделах височной доли, в том числе в гиппокампе [10, 15]. Неоспоримо доказывает сосудистые поражения головного мозга наличие церебральных инфарктов. Установлено, что на каждый инсульт приходится не менее 4–5 «немых» инфарктов, которые развиваются без клинической симптоматики острых нарушений мозгового кровообращения [16, 17]. Обычно «немые» инфаркты небольшие по величине, соответствуют критериям лакунарного инфаркта (не более 10–15 мм в диаметре). Другим признаком сосудистых поражений головного мозга являются изменения белого вещества головного мозга – лейкоареоз, расширение боковых желудочков, церебральная атрофия [12, 13, 18].

Дифференциальные критерии диагностики БА и СКН представлены в таблице.

Наиболее важным представляется вопрос о взаимоотношении СКН и БА [19]. По данным клинко-морфологических сопоставлений, выполненных на рубеже 20–21-го веков, в 48–77% случаев деменций в пожилом возрасте определяется сочетание патологоанатомических признаков БА и цереброваскулярного заболевания [20]. При длительном наблюдении за пациентами, перенесшими инсульт, установлено, что через 4 года деменция имела место в 21,5% случаев, причем в 37% из них развивалась типичная клиническая картина БА. Общеизвестно, что сосудистый процесс

Диагностика болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений
Diagnosis of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment

Признак	БА	СКН
Начало	Часто постепенное, незаметное для окружающих	Острое, подострое
Наличие сосудистого фактора риска	Может присутствовать	Присутствует всегда
Течение	Прогрессирующее	Ступенеобразное (с периодами стабилизации и регресса симптомов)
Характер когнитивного дефицита	Нарушение памяти по гиппокампальному типу. Преобладают симптомы дисфункции височно-теменной области (амнезия, афазия, нарушение пространственных функций). В дебюте – нарушения памяти на текущие события	Дизрегуляторные и нейродинамические нарушения. Преобладают симптомы дисфункции подкорковых и лобных отделов (брадифрения, нарушения регуляции, планирования, изменения поведения). В дебюте – нарушение внимания
Нарушение речи	По типу аномии	По типу дизартрии
Двигательные нарушения (экстрапирамидные и очаговые) + другая неврологическая симптоматика	Возможны на поздней стадии	Часто на ранней стадии диспраксия ходьбы (слабость, оживление сухожильных рефлексов, шаркающая походка), псевдобульбарный синдром
Тазовые расстройства	Появляются на поздней стадии	Часто на ранней стадии (нейрогенный мочевой пузырь)
Аффективные расстройства	Редко, возникают на поздней стадии	Часто, возникают на ранней стадии
Навыки самообслуживания	Теряются постепенно на умеренной стадии	Сохраняются до поздней стадии
Структурная нейровизуализация (изменения на КТ/МРТ)	Атрофия медиальных отделов височной доли (гиппокампа и миндалины), расширение корковых борозд и желудочков	Лейкоареоз перивентрикулярной области, очаги глиоза, лакунарные кисты после перенесенных инсультов, гидроцефалия, преимущественно внутренняя вследствие атрофии белого вещества головного мозга
Функциональная нейровизуализация (позитронно-эмиссионная томография)	Гипометаболизм височной и теменной долей, задних отделов поясной извилины. Отложение амилоида	Гипоперфузия в проекции базальных ганглиев

может приводить к эксацербации или демаскированию нейродегенеративного процесса. Присоединение сосудистого компонента более чем в 2 раза ускоряет степень прогрессирования БА, нейродегенеративный процесс также в свою очередь способствует усугублению и кумуляции цереброваскулярного заболевания [21]. При этом сочетанная патология чаще встречается в пожилом и особенно в старческом возрасте (после 75 лет) [8].

Основными принципами терапии являются предотвращение возникновения или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций. При БА с синдромом выраженных нейрокогнитивных нарушений (деменция)

показаны ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и/или мемантин. К сожалению, эти препараты не могут остановить прогрессирование патологического процесса, но могут несколько его замедлить. При преимущественно сосудистой природе когнитивных нарушений в первую очередь необходимо лечить базисное сосудистое заболевание – артериальную гипертензию, церебральный атеросклероз, гиперлипидемию, сахарный диабет и другие. В настоящее время накоплено достаточно подтверждений тому, что своевременная и корректная антигипертензивная терапия достоверно уменьшает риск развития деменции в пожилом возрасте [22]. Менее определена роль антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии [23]. Всем пациентам (с БА и с СКН) показаны нейрометаболические препараты с нейропротекторными свойствами [8].

Представляется весьма перспективным применение препаратов с полимодальным действием на сосуды и ткань головного мозга. Винпоцетин (Кавинтон) – синтетическое производное винкамина, эффективность и безопасность которого при цереброваскулярных заболеваниях подтверждены в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [24, 25]. Винпоцетин ингибирует Са/кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу 1-го типа и потенциалзависимые Na⁺-каналы и оказывает непосредственное действие на глутаматные рецепторы, подавляет перекисное окисление липидов, вызывает вазодилатацию, тормозит агрегацию тромбоцитов и увеличивает деформируемость эритроцитов [26]. При этом он оказывает нормализующее действие на артерии головного мозга как с повышенным, так и с пониженным тонусом, восстанавливая способность к ауторегуляции церебрального кровообращения и предотвращая развитие вазоконстрикторных реакций. Кроме того, винпоцетин препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации и оказывает модулирующее влияние на нейропластичность (увеличивает рост дендритных шипиков) [27–29]. А маркерами и регуляторами нейропластичности являются нейротрофические ростовые факторы, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза и способствуют формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [30]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) занимает особое положение среди нейротрофических ростовых факторов, так как он участвует в дифференцировке нейронов и модулирует активность разных типов клеток в центральной нервной системе, способствует функциональному созреванию нейронов, участвует в образовании новых синапсов и арборизации дендритов, поддерживает рост спинальных сенсорных и моторных нервных клеток, а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМК-ергических нейронов коры головного мозга [31–33]. BDNF помогает поддерживать высокий уровень концентрации внимания и памяти. Пик концентрации BDNF в головном мозге приходится на молодые годы, а относительно постоянные уровни определяются в зрелом и старческом возрасте [23]. Более высокие уровни BDNF у пожилых людей связаны с более низким риском снижения когнитивных функций. Установлено уменьшение экспрессии BDNF при БА, болезни Паркинсона, хореи Гентингтона, ряде психиатрических и сосудистых заболеваний.

В 12-недельном открытом исследовании 60 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, принимавших Кавинтон Комфорте по 10 мг/сут 3 раза, показано стимулирующее воздействие препарата на экспрессию этого нейротрофического фактора

(концентрация его в плазме крови увеличивалась более чем в 2 раза по сравнению с исходной), что сопровождалось улучшением двигательной активности (увеличением скорости выполнения моторного задания кистью), уменьшением головокружения у этих пациентов [21, 34]. Проспективное когортное исследование показало, что прием Кавинтона Комфорте по 10 мг/сут 3 раза в день в течение 90 дней достоверно улучшал показатели когнитивных функций и регресс неврологического дефицита у 100 пациентов в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта [35]. Крупная исследовательская клиничко-эпидемиологическая программа ПРОФИЛЬ (4410 пациентов, получавших Кавинтон Комфорте по 10 мг/сут 3 раза в течение 3 месяцев) позволила выявить преимущественное влияние препарата на уровень избирательного внимания (тест Мюнстерберга) [36]. Терапевтическая эффективность Кавинтона Комфорте продемонстрирована в исследовании 80 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в дозе 10 мг/сут 3 раза в течение 90 дней [37]. Также отмечено достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств сосудистого генеза, головной боли, головокружения и других симптомов.

Таким образом, полученные положительные результаты при применении Кавинтона Комфорте позволяют использовать его для лечения не только цереброваскулярных, но и других неврологических (в частности нейродегенеративных) заболеваний, требующих стимуляции нейропластичности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: www.who.int
2. Kotov A., Eliseev Yu., Mukhina E. Vascular dementia. *Medical Council*. 2016;5:39–41. (in Russian)
3. Jellinger K.A. Morfologic diagnosis of «vascular dementia» – a critical update. *J.Neurol Sci*. 2008;270:1–12.
4. Yakhno N. Prevalence of cognitive impairment in neurological diseases (analysis of the work of a specialized outpatient reception). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;2:30–35. (in Russian)
5. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*. 1994;3–4:130–132.
6. Lokshina A., Zakharov V. Mild and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Neurological Journal*. 2006;11:57–63. (in Russian)
7. Yakhno N., Zakharov V. Mild cognitive impairment in old age. *Neurological Journal*. 2004;1:4–8. (in Russian)
8. Zakharov V., Voznesenskaya T. *Neuropsychic disorders: diagnostic tests*. M.: MED press. 2013:145 p. (in Russian)
9. Pantoni L., Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review. *J.Neurol Sci*. 1993;14:539–546.
10. Damulin I., Yakhno N. *Alzheimer's disease and vascular dementia*. M., 2002: 234. (in Russian)
11. Preobrazhenskaya I., Yakhno N. Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Neurological Journal*. 2007;5:45–50. (in Russian)
12. Yakhno N., Levin O., Damulin I. Comparison of clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Message 1: movement disorders. *Neurological Journal*. 2001;2:10–16. (in Russian)
13. Yakhno N., Levin O., Damulin I. Comparison of clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment. *Neurological Journal*. 2001;3:10–19. (in Russian)
14. Zakharov V. Differential diagnosis of cognitive impairment. *Neurology and psychiatry*. 2016;3:8–17. (in Russian)
15. Wilcock G.K., Bucks R.S., Rockwood R. *Diagnosis and management of dementia. A manual for memory disorders team*. NJ: Oxford University Press. 1999; 234 p.
16. Zheltishchev R., Kamchatnov P., Mikhailova N. Prevalence and risk factors of asymptomatic cerebral infarction. *Clinician*. 2015;1:13–17. (in Russian)
17. Altieri M., Di Piero V. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology*. 2004;62:2193–2197.
18. Damulin I., Yakhno N. Vascular cerebral insufficiency in elderly and senile patients (clinical computed tomography study). *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 1993;2:10–13. (in Russian)
19. Cherdak M., Uspenskaya O. Vascular dementia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;2:30–36. (in Russian)
20. Fu C., Chute D.J., Farad E.S. Comorbidity in dementia: an autopsy. *Arch. Pathol.Lab.Med*. 2004;128:32–38.
21. Snowden D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *The Nun. JAMA*. 1997;277:813–817.
22. Vakhnina N., Milovanova O. Neurological disorders in patients with arterial hypertension and their correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;4:32–37. (in Russian)
23. Trompet S., van Vliet P. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J. Neurol*. 2010;257:85–90.
24. Bonczk P., Gulyas B. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull*. 2000;53:245–254.
25. Nagy Z., Vargha P., Kovacs L. Meta-analysis of cavinton. *Praxis*. 1998;7:63–68.
26. Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetini. *Acta Pharm Hung*. 1996;66:213–224.

27. Skoromets A., Aliev K., Lalayan T. Cognitive functions and treatment of their disorders in chronic circulatory failure in the vertebrobasilar system in the elderly. *Journal of Neurology and Neurosurgery named after S.S. Korsakov*. 2013;4:18–24. (in Russian)
28. Chukanova E. The effectiveness of Cavinton in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency. Russian multicenter clinical and epidemiological program "Calypso". *Journal of Neurology and Neurosurgery named after S.S. Korsakov*. 2010;12:49–52. (in Russian)
29. Gulyas B., Toth M. Evolution of microglial activation of ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: A PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [11C] vinpocetine. *J. Neurol Sci*. 2012;320:110–117.
30. Park H., Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:7–23.
31. Kuipers S.D., Bramham C.R. Brain- derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2006;9:580–586.
32. Robinson R.S., Radziejewski C. Structure of the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 3 heterodimer. *Biochemistry*. 1995;34:4139–4146.
33. Waterhouse E.G., Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci*. 2009;42:81–89.
34. Zhivolupov S., Samartsev I., Yakovlev E. Evaluation of the effectiveness of vinpocetine (Cavinton Camforte) in the treatment of dizziness in patients with dyscirculatory encephalopathy based on the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood plasma. *Clinical pharmacology and therapy*. 2016;1:2–7. (in Russian)
35. Belova L., Mashin V., Proshin A. Therapy with Cavinton for infusion and Cavinton Camforte in acute and early recovery periods of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Neurosurgery named after S.S. Korsakov*. 2017;9:51–58. (in Russian)
36. Tabeeva G., Kalimeeva E., Koberskaya N. Possibilities of treating early manifestations of chronic cerebral ischemia: results of the "PROFILE" program. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9:36–41. (in Russian)
37. Vakhnina N. Cognitive impairments and their treatment in patients with arterial hypertension. *Medical Council*. 2014;5:30–36. (in Russian)



Романова И.С.¹✉, Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Семёнов А.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая оценка применения Гамманорм/Скувига (иммуноглобулина нормального человеческого для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения пациентов детского возраста с первичным иммунодефицитом в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова И.С. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Семёнов А.В. – систематический поиск литературы, написание текста; Чак Т.А. – редактирование статьи.

Подана: 13.05.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyachak@mail.ru, semenov@rnpcomt.by

Резюме

Врожденные иммунодефицитные состояния, как правило, проявляются у детей в течение первых двух лет жизни и приводят к возникновению инфекций, которые крайне трудно поддаются лечению, рецидивируют, быстро переходят в хроническую форму и в конечном счете представляют собой угрозу для жизни ребенка. По данным Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, в 2020 году в Беларуси было зарегистрировано 93 пациента с первичным иммунодефицитом (ПИД) с нарушением антителообразования, из которых 83 пациента – дети до 18 лет. По состоянию на 31 декабря 2022 года количество пациентов с ПИД с нарушением антителообразования в Республике Беларусь возросло до 124, из которых 97 пациентов – дети до 18 лет, что может быть обусловлено распространением и улучшением методов диагностики заболеваний данной группы. Основой патогенетического лечения значительного числа пациентов с ПИД остается иммуноглобулинотерапия. Стандартом лечения ПИД в настоящее время является заместительная терапия IgG, проводимая либо внутривенно, либо подкожно. Проведена фармакоэкономическая оценка целесообразности применения ЛП Скувига (иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения пациентов детского возраста с ПИД в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит у пациентов детского возраста, Гамманорм, Скувига, рандомизированные клинические исследования, анализ стоимости болезни, анализ «затраты – полезность», фармакоэкономика

СКУВИГА

Иммуноглобулин человека нормальный (ПКИГ)
165 мг/мл, раствор для подкожных инъекций

Новый ПКИГ на смену препарату **ГАММАНОРМ**



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ТОЛЬКО ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Имеются противопоказания и нежелательные или побочные реакции. Имеются особенности применения при беременности.

На правах рекламы.

Производитель: Octapharma AB, Швеция.

РУ МЗ РБ № 10975/21/22 от 06.07.2021 до 06.07.2026.

Рекламодатель: Octapharma AG, Швейцария, г. Лахен.

octapharma

[illegible]

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Chak T.¹, Semyonov A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Healthcare, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Evaluation of the Use of Gammanorm/Scuviga (Normal Human Immunoglobulin for Subcutaneous Administration, Solution 165 mg/ml) for the Treatment of Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency in the Healthcare System of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Romanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, writing the text; Kozhanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, writing the text; Semenov A. – systematic literature search, writing the text; Chak T. – editing the article.

Submitted: 13.05.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyanchak@mail.ru, semenov@rmpcmt.by

Abstract

Congenital immunodeficiency conditions usually manifest themselves in children during the first two years of life and lead to infections that are extremely difficult to treat, recur, quickly become chronic and ultimately pose a threat to the child's life. According to the Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, in 2020, 93 patients with primary immunodeficiency (PID) with impaired antibody formation were registered in Belarus, of which 83 patients were children under 18 years of age. As of December 31, 2022, the number of patients with PID with impaired antibody formation in the Republic of Belarus increased to 124, of which 97 patients are children under 18 years of age, which may be due to the spread and improvement of diagnostic methods for diseases of this group. Immunoglobulin therapy remains the basis of pathogenetic treatment for a significant number of patients with PID. The standard treatment for PID is currently IgG replacement therapy, administered either intravenously or subcutaneously. A pharmacoeconomic assessment of the feasibility of using Skuviga (normal human immunoglobulin for subcutaneous administration, 165 mg/ml solution) for the treatment of pediatric patients with PID in the healthcare system of the Republic of Belarus was conducted.

Keywords: primary immunodeficiency in pediatric patients, Gammanorm, Skuviga, randomized clinical trials, cost-of-disease analysis, cost-utility analysis, pharmacoeconomics

Иммунодефицит (ИД) или иммунологическая недостаточность – это нарушение функционирования иммунной системы качественного или количественного характера, сопровождающееся повышенной предрасположенностью к инфекционным и лимфопролиферативным заболеваниям. Первичные ИД (ПИД) – врожденные,

в основном наследственные ИД, обусловленные генетической недостаточностью того или иного звена иммунной системы, характеризующиеся ранним началом, прогрессирующим течением и воспроизводимыми лабораторными данными.

Для инфекций, развивающихся на фоне ПИД, характерны следующие особенности: хроническое или рецидивирующее, склонное к прогрессированию течение; тяжесть и множественность поражений различных органов и тканей, высокий процент хронизации (75%), формирование инвалидизирующих осложнений; полиэтиологичность (восприимчивость ко многим инфекциям, в том числе оппортунистическим, реже к грибам, еще реже к вирусам); неполнота очищения организма от возбудителей или неполный эффект от лечения (отсутствие нормальной цикличности «здоровье – болезнь – здоровье») [1].

Точная распространенность ПИД в общей популяции Республики Беларусь неизвестна. В то же время в результате внедрения эффективных протоколов диагностики и лечения пациентов с ПИД, а также регулярного дополнительного обучения врачей в данной области количество выявляемых пациентов с диагнозом ПИД ежегодно растет как во всем мире, так и в Республике Беларусь.

Динамика количества зарегистрированных пациентов с ПИД с нарушением антителообразования в Республике Беларусь, в том числе детей до 18 лет, представлена на рис. 1.

Ведущие специалисты в области ПИД отмечают, что эти заболевания часто остаются нераспознанными, отсроченная диагностика и лечение распространены во всем мире, что может способствовать неоправданно высокой инвалидизации и смертности пациентов с ПИД [7]. Среди причин смертности пациентов с ПИД в Беларуси, как и во всем мире, на первом месте стоят инфекционные осложнения, второе место занимают онкологические заболевания [6]. Диаграмма причин смертности у пациентов с ПИД в Республике Беларусь представлена на рис. 2.

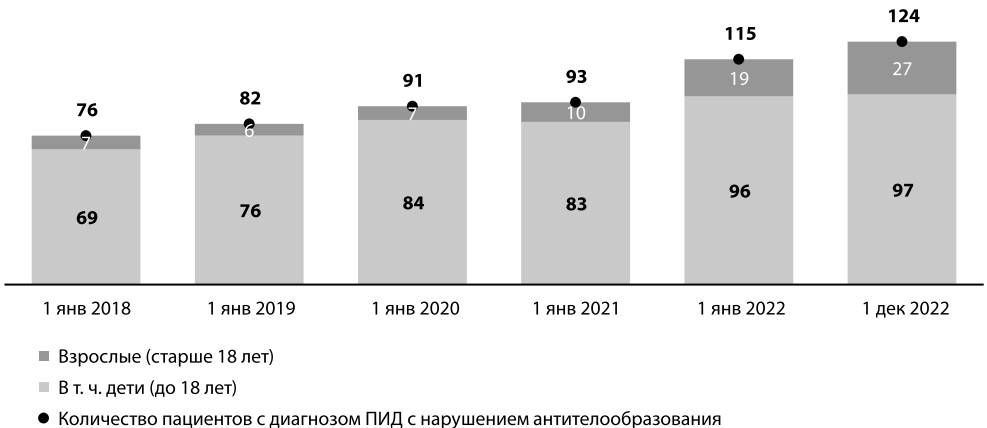


Рис. 1. Динамика количества зарегистрированных пациентов с ПИД с нарушением антителообразования в Республике Беларусь, в том числе детей до 18 лет [18]
Fig. 1. Dynamics of the number of registered patients with PIs with antibody formation disorder in the Republic of Belarus, including children under 18 years of age [18]

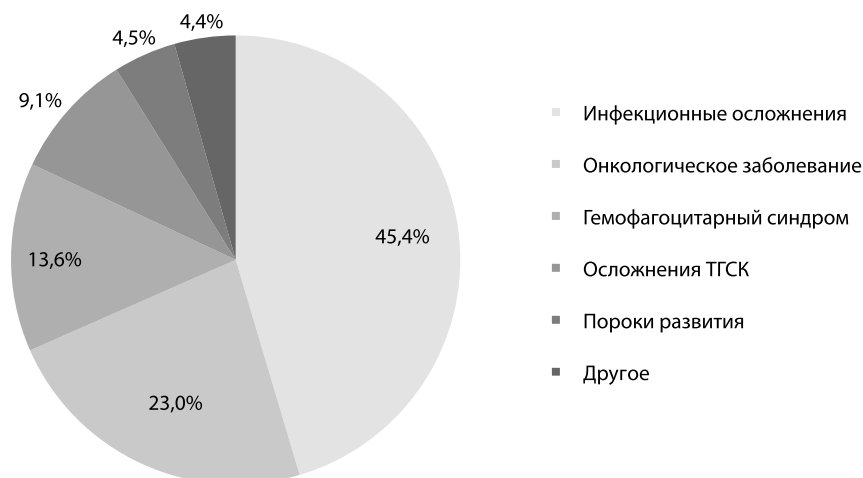


Рис. 2. Диаграмма причин смертности у пациентов с ПИД в Республике Беларусь в 2022 году [17]
Fig. 2. Diagram of causes of death in patients with PIs in the Republic of Belarus in 2022 [17]

При своевременном выявлении ПИД поддаются терапии и в некоторых случаях излечимы. Напротив, в отсутствие адекватной терапии ПИД характеризуются хроническим, тяжелым течением, что нередко приводит к летальным последствиям [18]. В этой связи во всем мире вопросам лечения пациентов с ПИД уделяется значительное внимание.

Лечение ПИД включает профилактику и контроль рецидивирующих инфекций, устранение основной причины иммунного нарушения, терапию связанных с ним заболеваний (аутоиммунных или онкологических).

Стандартом лечения ПИД является заместительная терапия IgG, проводимая либо внутривенно (ВВИГ), либо подкожно (ПКИГ). В отличие от ВВИГ, иммуноглобулин, введенный подкожно, сначала медленно распределяется в местной подкожной клетчатке, диффундирует в сосудистое и внесосудистое пространство [2, 14], что приводит к высокому и более стабильному уровню IgG в сыворотке между инфузиями [1, 3]. Тем не менее, ПКИГ требует более частых инфузий, чем ВВИГ, обычно один раз в неделю [3–5], по сравнению с частотой один раз в 3–4 недели для ВВИГ [8]. Изменение уровня сывороточного IgG после введения ВВИГ и ПКИГ представлено на рис. 3, где показаны высокие колебания концентрации сывороточного IgG в момент введения и через 4 недели, когда концентрация падает значительно ниже рекомендованного уровня, в то время так при еженедельном введении ПКИГ создается более стабильная равномерная концентрация сывороточного IgG.

Важным преимуществом ПКИГ перед ВВИГ является также то, что венозный доступ не требуется, [4, 9, 11, 12].

В 2016 году был представлен анализ клинической и экономической эффективности и безопасности применения иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения ЛП Гамманорм в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. На протяжении 104 недель в амбулаторных условиях 8 пациентов детского

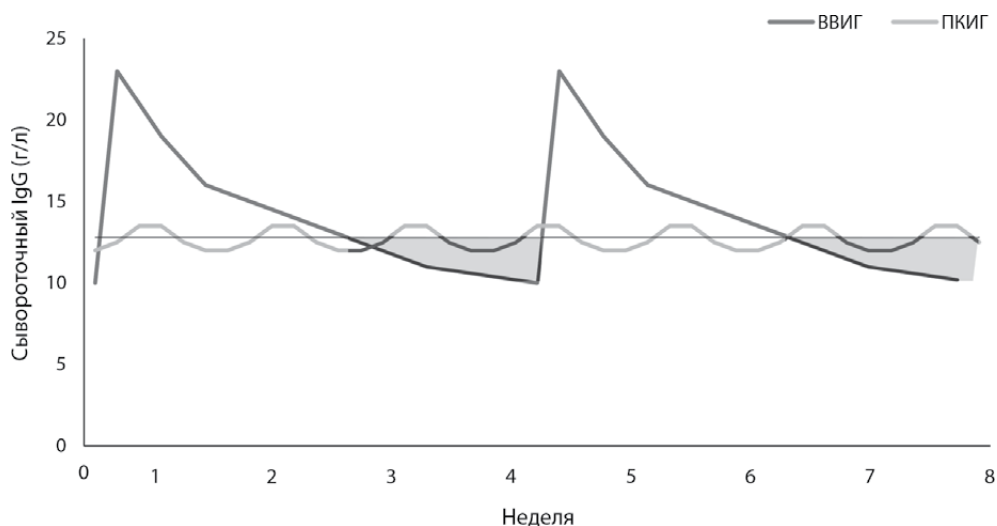


Рис. 3. Изменение уровня сывороточного IgG после введения ВВИГ и ПКИГ [15]
Fig. 3. Changes in serum IgG levels after administration of IVIG and SCIG [15]

возраста с врожденным нарушением антителообразования подкожно получали ЛП Гамманорм [13]. Предварительно все пациенты получали ВВИГ в течение не менее 52 недель. Медиана уровней IgG в сыворотке крови была выше в период применения ЛП Гамманорм по сравнению с периодом применения ВВИГ. Частота инфекционных осложнений составила 2,1 эпизода/пациент/год на первом году и 1,1 – на втором году применения, при этом ни у одного пациента не было тяжелых инфекций в период применения ПКИГ. Профиль нежелательных явлений и реакций свидетельствовал о хорошей переносимости и безопасности у детей иммуноглобулина для подкожного введения – ЛП Гамманорм. Значение коэффициента «затраты – полезность» оказалось в 1,6 раза ниже при применении ЛП Гамманорм по сравнению с применением иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения Октагам [13]. Таким образом, в исследовании было получено, что терапия с помощью ПКИГ являлась предпочтительной, так как снижались затраты на помощь в стационарных условиях, а также непрямые затраты на выплаты по нетрудоспособности и потери ВВП.

Клинический протокол для лечения пациентов детского возраста с ПИД в Республике Беларусь не опубликован. В 2012 году приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.01.2012 № 38 были утверждены клинические протоколы диагностики и лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями и первичными (врожденными) иммунодефицитами, однако документ утратил силу в декабре 2022 года. Согласно утратившим силу клиническим протоколам, необходимое лечение пациентов при иммунодефицитных состояниях осуществляется с применением препаратов иммуноглобулина для внутривенного или подкожного введения с определением дозы в зависимости от инициального уровня IgG в сыворотке крови и сопутствующей патологии.

Таблица 1
Фармакотерапия при различных формах ПИД
Table 1
Pharmacotherapy for various forms of PIs

Наименование группы ЛП	Форма выпуска, доза, кратность
Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (ВВИГ) (с содержанием IgG не менее 95%)	Терапия насыщения 1,2–1,5 г/кг массы тела в месяц, внутривенно, 4–5 введений каждые 5–7 суток до достижения нормальной возрастной концентрации сывороточного IgG; далее стандартная доза иммуноглобулинов для поддерживающей терапии – 0,4 г/кг один раз внутривенно каждые 3–4 недели. Поддерживающая доза применяется пожизненно
Иммуноглобулин человека нормальный для подкожного введения	Применяется в средней дозе 0,1 г/кг 1 раз в неделю подкожно
Кортикостероидная терапия (преднизолон)	Применяется при гранулематозных заболеваниях 1–2 мг/кг. Длительность лечения 6 недель. При наличии аутоиммунных осложнений, в первую очередь гемоцитопений, показано назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг массы тела до получения гематологической ремиссии с последующим постепенным снижением дозы до минимальной поддерживающей

Для сравнения, в Республике Казахстан в 2015 году был опубликован отдельный Клинический протокол по ведению пациентов детского возраста с ПИД [16]. Медикаментозная терапия при различных формах ПИД, согласно клиническому протоколу Республики Казахстан, предполагает применение как ПКИГ, так и ВВИГ при лечении пациентов. Фармакотерапия при различных формах ПИД представлена в табл. 1.

Все вышеперечисленное стало предпосылкой к необходимости проведения исследования по терапии ПИД в Республике Беларусь. В 2023 году было завершено исследование, целью которого была оценка целесообразности применения ЛП Гамманорм/Скувиг (иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения пациентов детского возраста с ПИД на основе фармакоэкономического анализа в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Исследование проведено в соответствии с Инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.10.2008. Дисконтирование затрат не проводилось. При проведении исследования в расчетах учитывался курс евро, равный 3,0267 бел. руб., и курс доллара США, равный 2,8348 бел. руб. (курс Национального банка Республики Беларусь по состоянию на 16.03.2023).

■ **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Для калькуляции стоимости подкожного введения IgG использовалась стоимость услуг на консультацию врача-специалиста и повторную регистрацию пациента.

Для калькуляции стоимости внутривенного введения IgG использовалась стоимость услуг на консультацию врача-специалиста, повторную регистрацию пациента, внутривенное капельное введение раствора ЛП и пребывание в больничной организации.

Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа: «стоимость болезни», «затраты – полезность».

Таблица 2
Стоимость услуг Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2023 году
Table 2
The cost of services of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology in 2023

Услуга	Стоимость, бел. руб.
1. Консультация врача-специалиста первой квалификационной категории терапевтического профиля	20,6
2. Регистрация пациента в приемном отделении (повторная)	6,3
3. Внутривенное капельное введение растворов ЛП	16,1
4. Пребывание в отделении в стационарных условиях, 1 день	47,9
Итого ВВИГ (сумма строк 1–4)	90,9
Итого ПКИГ (посещение врача для получения ЛП) (сумма строк 1–2)	26,8

При проведении анализа «стоимость болезни» использована формула:

$COI = DC + IC,$

где COI – показатель стоимости болезни;
DC – прямые затраты;
IC – непрямые затраты.

Прямые затраты включают в себя: стоимость ЛП, включая затраты на получение/введение; стоимость лечения возникающих осложнений, затраты на госпитализацию пациентов и иные затраты организации здравоохранения, связанные с оказанием помощи. Непрямые затраты включают потери ВВП и выплаты по листкам нетрудоспособности.

Стоимость услуг Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2023 году представлена в табл. 2.

Исходные данные для проведения анализа «стоимость болезни»

Фармакоэкономический анализ в отношении детской популяции проведен с учетом национального клинико-экономического исследования Угловой Т.А. (2016), в котором сравнивается эффективность применения ЛП подкожного (на примере ЛП Гамманорм) и внутривенного (на примере ЛП Октагам) введения для пациентов детского возраста в условиях здравоохранения Республики Беларусь [13]. Данное исследование охватывает вопросы как экономической эффективности, так и вопросы безопасности применения ЛП, но без детальной оценки качества жизни пациентов. В то же время в ходе настоящего исследования не было установлено наличия аналогичных международных исследований с акцентом именно на детскую популяцию, которые бы содержали достаточно детальные оценки в части оценки качества жизни пациентов, для их применения в условиях здравоохранения Республики Беларусь. При этом следует отметить, что улучшение качества жизни при использовании ПКИГ

зарегистрировано в детской популяции [8, 10], но использованные методики не позволяют отобразить суммарный результат в числовом формате, что необходимо для фармакоэкономического анализа.

В этой связи, с учетом наличия указанного национального клинико-экономического исследования, а также в связи с ограничениями в существующих исследованиях по качеству жизни детей при проведении заместительной терапии IgG для сравнения эффективности исследуемых ЛП в детской популяции в настоящем исследовании были использованы данные национального исследования Угловой Т.А. (2016).

Исследование было выполнено в дизайне проспективного с последовательным контролем в одной группе: дети (медиана возраста 12 лет, 7–18 лет) получали ЛП Октагам (ВВИГ) в течение минимум года, а затем ЛП Гамманорм (ПКИГ) в течение 1-го и 2-го года наблюдения.

Экономическая эффективность применения лекарственного препарата ПКИГ (ЛП Гамманорм) в исследовании Угловой Т.А. (2016) была оценена с учетом прямых и непрямых затрат, детальная методология калькуляции которых автором в исследовании не раскрывается.

Описание метода исследования. При расчете затрат на проведение заместительной терапии IgG для детской популяции в настоящем исследовании стоимость болезни рассчитывалась по формуле.

Расчеты в настоящем исследовании производились для 8 пациентов, по аналогии с исследованием Угловой Т.А. (2016). Горизонт расчетов – 2 года (52 недели каждый год).

Так как возраст и вес пациентов детского возраста в начале и конце принятого за основу расчетов исследования Угловой Т.А. (2016) различались, а дозировка ЛП зависит от массы тела, в настоящем исследовании было предложено выполнение анализа со стандартизацией данных о возрасте пациентов – в первый год исследования все пациенты были приняты в модели в возрасте 12 лет, второй год – соответственно 13 лет. Средний вес пациентов в возрасте 12 лет (первый год) принят 42 кг, пациентов в возрасте 13 лет (второй год) – 46 кг.

Как было отмечено выше, в исследовании Угловой Т.А. (2016) детальная структура по прямым и косвенным затратам не приведена, соответствующие затраты исследователем приводятся в абсолютном выражении. Поскольку в исследовании сравнение проводилось только в отношении двух ЛП – Гамманорм и Октагам – соответствующие затраты приведены только для двух указанных ЛП. ЛП Скувиг при этом рассматривается как взаимозаменяемый препарат по отношению к препарату Гамманорм, поскольку оба препарата имеют равную клиническую эффективность.

В результате расчет стоимости лечения для первого года терапии был произведен следующим образом. Прямые затраты на проведение терапии (за исключением затрат на ЛП) были взяты как абсолютные номинальные величины из исследования Угловой Т.А. (2016), выраженные в долл. США, которые составили 23 348,8 долл. США в год (66 186,9 бел. руб., 21 867,7 евро) для ВВИГ-препарата и 415,7 долл. США (1 178,4 бел. руб., 389,3 евро) для ПКИГ-препарата. Так как указанные затраты в исследовании Угловой Т.А. (2016) были выражены в долл. США, это позволяет в определенной мере учесть эффект инфляции с учетом прошедшего времени с момента проведения исследования (при допущении, что темп девальвации равен темпу инфляции).

Прямые затраты были рассчитаны исходя из средней стоимости поддерживающей дозы (рассчитанной по аналогии с расчетом средней стоимости поддерживающей дозы для взрослых пациентов, с учетом принятого среднего веса одного пациента 42 кг, общего количества 8 пациентов и периода 52 недель) на основании фактических цен на ЛП Октагам и ЛП Гамманорм/Скувиг за 2022 год.

Непрямые затраты на применение ВВИГ- и ПКИГ-терапии были взяты как абсолютные номинальные величины из исследования Угловой Т.А. (2016), которые составили 14 041 долл. США (39 803,4 бел. руб., 13 150,8 евро) для ВВИГ-препарата и 1 127 долл. США (3194,8 бел. руб., 1055,5 евро) для ПКИГ-препарата.

Расчет стоимости лечения для второго года был произведен следующим образом: прямые затраты на применение терапии (за исключением затрат на лекарственный препарат) были взяты как абсолютные номинальные величины из исследования Угловой Т.А. (2016), которые составили 23 348,8 долл. США в год (66 186,9 бел. руб., 21 867,7 евро) для ВВИГ-препарата и 312,8 долл. США (886,7 бел. руб., 293,0 евро) для ПКИГ-препарата.

Прямые затраты на ЛП были рассчитаны исходя из средней стоимости поддерживающей дозы (рассчитанной по аналогии с расчетом средней стоимости поддерживающей дозы для взрослых пациентов, с учетом принятого среднего веса одного пациента 46 кг, общего количества 8 пациентов и периода 52 недель) на основании фактических цен на ЛП Октагам и ЛП Скувиг за 2022 год.

Непрямые затраты на применение ВВИГ- и ПКИГ-терапии были взяты как абсолютные номинальные величины из исследования Угловой Т.А. (2016), которые составили 14 041 долл. США (39 803,4 бел. руб., 13 150,8 евро) для ВВИГ-препарата и 1 127 долл. США (3194,8 бел. руб., 1055,5 евро) для ПКИГ-препарата.

Таблица 3
Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции (первый год)
Table 3
Results of the "cost of disease" analysis for the child population (first year)

Параметр	ЛП Гамманорм/Скувиг, бел. руб.	ЛП Октагам, бел. руб.
Прямые затраты	1178,4	66 186,9
Непрямые затраты	3194,8	39 803,4
Затраты на ЛП	517 730,8	538 167,5
Стоимость болезни	522 104,0	644 157,8

Таблица 4
Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции (второй год)
Table 4
Results of the "cost of disease" analysis for the child population (second year)

Параметр	ЛП Гамманорм/Скувиг, бел. руб.	ЛП Октагам, бел. руб.
Прямые затраты	886,7	66 186,9
Непрямые затраты	3194,8	39 803,4
Затраты на ЛП	567 038,5	589 421,5
Стоимость болезни	571 120,0	695 411,9

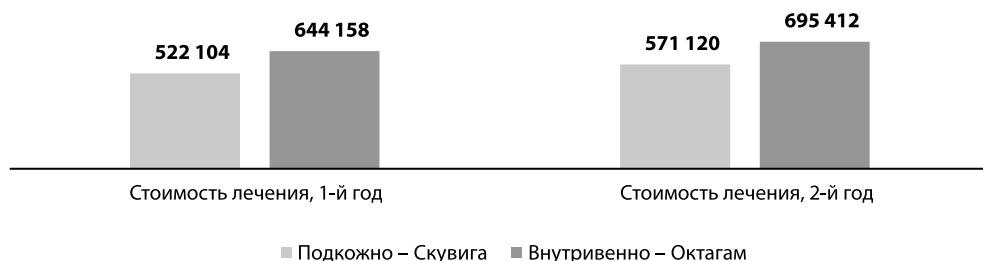


Рис. 4. Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции (8 пациентов), бел. руб.
Fig. 4. The results of the analysis of the "cost of the disease" for the pediatric population (8 patients), bel. rub.

Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции. В результате суммирования прямых и косвенных затрат на проведение заместительной терапии IgG получены совокупные затраты на лечение 8 пациентов за первый год (табл. 3).

Совокупные затраты на проведение заместительной терапии IgG для 8 пациентов за второй год представлены в табл. 4.

Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции (8 пациентов) представлены на рис. 4.

С учетом превышения как прямых, так и косвенных затрат на лечение с применением ЛП для внутривенного введения (прежде всего за счет необходимости госпитализации пациентов детского возраста и связанных с этим экономических потерь в связи с выпадением из процесса воспроизводства ВПП сопровождающих пациентов детского возраста взрослых лиц), перевод пациентов детского возраста на лечение с использованием ЛП Гамманорм/Скувиг в условиях Республики Беларусь может позволить снизить затраты национальной системы здравоохранения на:

- 122 тыс. бел. рублей (в пересчете на 8 пациентов) в первый год лечения;
- 124 тыс. бел. рублей (в пересчете на 8 пациентов) во второй год лечения.

Таким образом, экономия затрат системы здравоохранения в случае применения при проведении заместительной терапии IgG для 8 детей ЛП Гамманорм/Скувиг может составлять порядка 18% ежегодно. С учетом данных об улучшении качества жизни при использовании ПККИГ у детей и по аналогии с данными о взрослой популяции, следует ожидать более выраженное положительное влияние ЛП Гамманорм/Скувиг на затраты здравоохранения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку применение иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения является высокоэффективным как с клинической, так и с экономической точки зрения, указанные ЛП ПККИГ приобретают все большее значение как для врачей, так и для пациентов, что подтверждается и медицинской практикой в Республике Беларусь (так, согласно данным Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, свыше 73% обслуживаемых

в центре пациентов с ПИД в настоящее время проходят терапию с применением IgG для подкожного введения).

Результаты фармакоэкономического исследования подтверждают рациональность и экономическую целесообразность лечения пациентов детского возраста с диагнозом ПИД, нуждающихся в проведении заместительной терапии IgG, в домашних условиях (без госпитализации в организацию здравоохранения), с применением для этих целей иммуноглобулина для подкожного введения. Современные руководства по проведению заместительной терапии препаратами иммуноглобулина [19] также указывают на необходимость обеспечения доступа всех пациентов к возможности получения лечения на дому.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Samal' T. *Primary immunodeficiencies in children*. Minsk: BSMU, 2012. 39 p. (in Russian)
2. *Klinicheskii protokol «Diagnosis and treatment of children with cancer and hematological diseases»*: Utv. postanovleniem M-va zdavookhraneniya Resp. Belarus, 5 dek. 2022 g., № 113. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/novoobrazovaniya.php> (accessed 11 October 2023). (in Russian)
3. Gardulf A., Andersen V., Björkander J. et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995;345(8946):365–369. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90346-1.
4. Abrahamsen T.G., Sandersen H., Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics*. 1996;98(6 pt. 1):1127–1131.
5. Hansen S., Gustafson R., Smith C.I.E. et al. Express subcutaneous IgG infusions: decreased time of delivery with maintained safety. *Clin Immunol*. 2002;104(3):237–241. doi: 10.1006/clim.2002.5215.
6. Belevtsev M., Zharankova Yu., Aleshkevich S. Primary immunodeficiency in the Republic of Belarus: clinical and epidemiological analysis. *Healthcare*. 2020;2:23–29. (in Russian)
7. Picard C., Bobby G., Al-Herz W. et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
8. Abolhassani H., Sadaghiani M.S., Aghamohammadi A. et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol*. 2012;32(6):1180–1192. doi: 10.1007/s10875-012-9720-1.
9. Krivan G., Jolles S., Granados E.L. et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol*. 2017;6(5):76–83.
10. Abolhassani H., Azizi G., Sharifi L. et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(7):717–732. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422.
11. Högy B., Keinecke H.O., Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ*. 2005;6(1):24–29. doi: 10.1007/s10198-004-0250-5.
12. Ho C., Membe S., Cimon K. et al. *Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic evaluation. Technology report № 98*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2008. Available at: <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32008000103&LinkFrom=OAI&ID=32008000103> (accessed 12 March 2023).
13. Uglova T. The effectiveness of substitution therapy with immunoglobulin preparations for subcutaneous administration in children with primary immunodeficiencies. *Hematology Transfusiology Eastern Europe*. 2016;2(1):128–135. (in Russian)
14. Bonilla F.A. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(4):803–819. doi: 10.1016/j.jiac.2008.06.006.
15. Chapel H., Prevot J., Gaspar H.B. et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol*. 2014;5. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627.
16. *Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya «Primary immunodeficiencies in children (with predominant antibody deficiency)»*: Utv. Protokolom zasedaniya Ehkspert. komis. po vopr. razvitiya M-va zdavookhraneniya i sots. razvitiya Resp. Kazakhstan, 30 noyab. 2015 g., № 18. Available at: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=36718847&pos=6;-108#pos=6;-108 (accessed 11 October 2023). (in Russian)
17. Zharankova Yu., Aleshkevich S., Shitikova M. et al. Features of clinical manifestation in patients with primary immunodeficiency in the Republic of Belarus. *Recipe*. 2022;25(6):731–743. doi: 10.34883/PI.2022.25.6.004. (in Russian)
18. Jolles S., Orange J.S., Gardulf A. et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;179(2):146–160. doi: 10.1111/cei.12485.
19. Grigoriadou S., Clubbe R., Garcez T. et al. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol*. 2022;210(1):1–13. doi: 10.1093/cei/uxac070.

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.3.012>
УДК 616.24-006.6-036.82-08



Сенецкий С.В.¹✉, Малькевич В.Т.²

¹ 23-я городская поликлиника, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Реабилитация пациентов, страдающих раком легкого, в процессе и после специального лечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и анализ литературных источников, обработка материала, написание текста – Сенецкий С.В.; редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Малькевич В.Т.

Подана: 22.04.2024

Принята: 03.06.2024

Контакты: senetskiy.serzh@mail.ru

Резюме

В современном обществе, учитывая распространенность онкологических заболеваний легкого, имеет место не только специальное лечение, но и дальнейшее ведение пациента, в том числе проведение специальных и индивидуальных реабилитационных мероприятий, что играет важную роль в выздоровлении пациента, повышает функциональные резервы дыхательной и сердечно-сосудистой системы, способствует увеличению двигательной активности, повышению качества жизни и обеспечивает возврат к посильной трудовой деятельности.

Ключевые слова: реабилитация, рак легкого, послеоперационная реабилитация, физические реабилитационные мероприятия

Senetskiy S.¹, Malkevich V.²

¹ 23rd City Polyclinic of Minsk, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Centre of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus

Rehabilitation of Patients Suffering from Lung Cancer During and After Special Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and analysis of literary sources, processing of the material, writing the text – Senetskiy S.; editing and processing, approval of the final version of the article – Malkevich V.

Submitted: 22.04.2024

Accepted: 03.06.2024

Contacts: senetskiy.serzh@mail.ru

Abstract

In modern society, given the prevalence of cancer of the lung, there is not only a special treatment, but also further management of the patient, including the implementation

of special and individual rehabilitation measures, which plays an important role in the recovery of the patient, increase the functional reserves of the respiratory and cardiovascular system, contributing to an increase in motor activity, improving the quality of life and ensuring a return to gainful employment.

Keywords: rehabilitation, lung cancer, postoperative rehabilitation, physical rehabilitation measures

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого (РЛ) является патологическим состоянием организма человека, связывающим различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли, развивающиеся из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол [1].

Рак – одна из ведущих причин смерти в мире, которая в 2020 г. унесла жизни почти 10 млн человек [2]. По статистическим данным за 2020 г., РЛ является одним из наиболее распространенных видов злокачественных заболеваний – 2,21 млн случаев заболевания в год – и наиболее частой причиной летальных исходов от онкологических заболеваний – 1,8 млн случаев смерти.

Хирургический метод остается ведущим в радикальном лечении немелкоклеточных форм рака легкого (НМРЛ), дающим надежду на длительное излечение [3].

Легочная реабилитация (ЛР) является важным компонентом комплексного подхода к пациенту, перенесшему удаление легкого (части легкого). ЛР благоприятно влияет на механику легких, кинематику грудной клетки, метаболизм, функцию инспираторных мышц и в целом на весь опорно-двигательный аппарат [4].

По мнению Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, ЛР является научно обоснованным, мультидисциплинарным и универсальным мероприятием для пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, после перенесенных хирургических вмешательств и при сниженной физической активности в повседневной жизни. ЛР является частью индивидуальной программы лечения и направлена на улучшение качества жизни пациентов, уменьшение выраженности симптомов, восстановление функционального состояния и снижение затрат на здравоохранение путем стабилизации или обратного развития системных проявлений заболевания. Программы ЛР включают оценку состояния пациента, физические тренировки, обучение пациентов, диетологическую и психологическую поддержку [8].

Важным свойством ЛР является ее способность улучшать резервные, адаптационные возможности, неспецифическую устойчивость организма к нагрузкам и оптимизировать процессы регуляции [20].

В международных специализированных базах данных присутствует достаточное число исследований, доказывающих эффективность применения технологий физической и реабилитационной медицины на различных этапах реабилитации таких пациентов, а в отечественной практике сформированы современные методологические подходы к наукометрическому анализу, созданию, апробации и внедрению клинических рекомендаций по физической и реабилитационной медицине [6].

Получившая широкое распространение в последние годы программа ускоренной послеоперационной реабилитации (ERAS) является важной для полноценной ЛР.

На данный момент разработана программа ускоренной послеоперационной реабилитации (ERAS), известная также как «ускоренное восстановление после хирургического вмешательства», является комплексной системой мер, разработанных для улучшения процесса восстановления пациентов после операций различной сложности. Она направлена на сокращение времени пребывания в стационаре и ускорение восстановления после плановых хирургических вмешательств. Концепция ERAS основана на многостороннем подходе, который объединяет эффективные методы для оптимизации послеоперационного периода. Она основана на принципах доказательной медицины и включает в себя различные аспекты, такие как оптимальное управление болью, рациональное применение антибиотиков, ранняя мобилизация пациентов, а также обучение и поддержка пациентов во время и после операции. Одним из важных аспектов программы ERAS является предоперационная подготовка пациента. Она включает в себя информирование пациента о том, чего ожидать от операции, как подготовиться к ней и какие изменения в образе жизни будут иметь место после операции. Такая подготовка помогает пациенту быть физически и эмоционально готовым к операции, что способствует более успешному восстановлению. В процессе операции также применяются инновационные методы, минимизирующие травматизацию тканей и снижающие риск осложнений. Это может включать использование лапаро-/торакоскопической или роботизированной хирургии, которые позволяют сделать более точные и меньшие разрезы, ускоряя процесс заживления. Послеоперационный период также тщательно контролируется с помощью оптимального управления болевым синдромом и применения рациональной фармакотерапии. Пациенты стимулируются к ранней активности и мобилизации, что помогает предотвратить ослабление мышц и ускоряет восстановление силы и подвижности. Кроме того, ERAS включает в себя меры по оптимизации питания пациентов, чтобы обеспечить им получение необходимых питательных веществ для быстрого восстановления. Это может включать применение специальных диетических рекомендаций и, при необходимости, дополнительного питания через зонд. Программа ERAS доказала свою эффективность во многих областях хирургии, включая гинекологию, ортопедию, гастроэнтерологию и многие другие. Она позволяет пациентам быстрее восстановиться после операции, сокращает риски осложнений и улучшает качество жизни в период послеоперационного восстановления [9–11].

Составляющие компоненты программы ускоренной послеоперационной реабилитации (ERAS) в предоперационном периоде включают в себя следующие:

1. Предварительная беседа и осмотр пациента перед оперативным вмешательством – один из основных компонентов программы. К сожалению, практика показывает, что данному компоненту уделяется не столь важное внимание, как оно того требует. Беседа пациента перед оперативным вмешательством с анестезиологом и оперирующим хирургом позволит снять возможное напряжение и тревогу перед операцией. Беседа с пациентом и предоставление информации о ходе операции и выборе метода анестезии позволят пациенту более правильно принимать решение и укрепят его доверие к оперирующему хирургу и анестезиологу [12].

2. Профилактические мероприятия, связанные с тромбоэмболическими осложнениями, включают в себя использование низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах, а при наличии высокого риска тромбоэмболических осложнений назначаются лечебные дозы низкомолекулярного гепарина. Дополнительными мерами профилактики тромбоэмболических осложнений являются использование прерывистых компрессионных устройств и компрессионных чулок в период госпитализации [13].
3. Антибиотикопрофилактика и обработка кожи также являются обязательными составляющими ERAS, рекомендовано внутривенное введение антибиотиков (цефалоспоринов 3-го поколения) за 1 час до начала оперативного вмешательства. Выбор антибактериального препарата зависит от микробной чувствительности в каждой клинической ситуации индивидуально. Пациентам с ИМТ >35 кг/м² дозу антибактериального препарата рекомендовано увеличивать в 2 раза. При кровопотере во время оперативного вмешательства более 1500 мл рекомендовано введение повторной дозы антибиотика. Обработка кожи перед операцией 4% хлоргексидином эффективнее 10% повидон-йода и приводит к снижению инфекционных осложнений более чем на 40% [13].

Составляющими компонентами программы ускоренной послеоперационной реабилитации (ERAS) в послеоперационном периоде являются:

1. Отказ от использования назогастрального зонда и дренажей. Применение назогастрального зонда может увеличивать риск возникновения осложнений со стороны дыхательной системы. Необоснованное использование дренажей в брюшной полости затрудняет раннюю мобилизацию оперированных пациентов. Необоснованное длительное использование дренажей в брюшной и плевральной полостях увеличивает риск возникновения инфекции. Напротив, раннее удаление дренажей и назогастрального зонда способствует ранней активизации, уменьшению риска развития осложнений, снижению сроков госпитализации [13].
2. Раннее удаление мочевого катетера. Рекомендуются извлекать мочевой катетер сразу же после окончания оперативного вмешательства, если нет необходимости проводить контроль показателей диуреза, мониторинг волемического статуса и водного баланса пациента. Часто в практике этой опции не уделяется серьезное внимание. Определено, что извлечение мочевого катетера в первый день послеоперационного периода по сравнению с его извлечением на 4-й день снижает инфицирование мочевых путей на 15% [14].
3. Раннее энтеральное питание после операции. Согласно протоколу ERAS рекомендуется раннее кормление (через 6 часов после оперативного вмешательства), что способствует быстрому восстановлению перистальтики кишечника, снижает частоту развития послеоперационной кишечной непроходимости, возможных сердечно-сосудистых осложнений, сокращает длительность пребывания в реанимационном отделении. Разрешается употребление более 300 мл жидкости через 5–8 часов после колоректальных операций. Если целостность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) сохранна, то целесообразно вместе с жидкой пищей употреблять и твердую [15]. Для стимуляции кишечника употребляют жевательную резинку. В клинических исследованиях, проведенных Nagendra N. Dudi-Venkata et al. и Ünal Turkey et al., установлено, что применение жевательной резинки

ускоряет начало восстановления функции ЖКТ, улучшает отхождение газов и стула, является безопасным [16, 17].

Системное использование протокола ускоренного восстановления – новое направление в онкопульмонологии и только находит широкое применение. Программа ERAS не только охватывает ведение пациента на этапах периоперационного периода, но и определяет аспекты анестезиологического пособия и оперативную технику [18]. Физическая реабилитация и ранняя активизация имеют большое значение в послеоперационном периоде для быстрого восстановления пациента. Не только улучшение функции дыхания и оксигенации тканей, но и снижение риска тромбэмболии легочной артерии являются положительными последствиями ранней активизации. Тренировка экспираторных мышц в послеоперационном периоде может улучшить эффективность вдоха, восстановить нормальный паттерн дыхания и оптимизировать вентиляционно-перфузионные отношения [19]. Программа ускоренного восстановления предлагает несколько преимуществ по сравнению с традиционным подходом к лечению пациентов. Она способствует улучшению общих результатов, сокращению осложнений после операции и уменьшению времени пребывания пациента в стационаре. Однако, чтобы полностью реализовать все этапы программы ERAS, необходима работа мультидисциплинарной команды, которая хорошо знакома с протоколом и готова обеспечить выполнение всех его пунктов [18].

Большое значение для полноценной ЛР имеет широкое распространение в клинической практике торакоскопических резекций легких, что способствовало оптимизации программы раннего восстановления пациентов [27]. Разработанные А.К. Kachur и V.K. Lyadov клинические рекомендации представлены в табл. 1.

Существенное значение в ЛР приобретают технологии физических реабилитационных мероприятий (ФРМ). Методами ФРМ являются лечебная физкультура, массаж, физиотерапия и общий двигательный режим пациента. Каспаров Б.С. с соавторами провели наукометрический анализ доказательных исследований физических методов реабилитации у пациентов с раком легкого, результаты анализа представлены в табл. 2 [21].

Значимость ФРМ и влияние на клинику в реабилитации пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение по поводу рака легкого, качество жизни и/или прогноз доказаны при физических упражнениях (уровень доказательности I, A), дыхательной гимнастике (уровень доказательности I, A), массаже (уровень доказательности IIa, A), аудиовизуальной релаксации (уровень доказательности IIa, A) [20].

Пульмореабилитация – комплексный подход ФРМ, имеющий доказательный профиль в постоперационном периоде у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу РЛ.

Интенсивная пульмореабилитация пациентов с наличием рака легких, используемая в стационарных условиях непосредственно до (не менее чем за 4 недели) или после оперативного вмешательства, приводит к уменьшению послеоперационных осложнений. Пульмореабилитация также улучшает качество жизни нехирургических пациентов, получающих химиотерапию и радиотерапию [5]. Группа специалистов под руководством F. Vandenbos провела двухлетнее исследование, чтобы изучить эффективность и безопасность программы внутрибольничной реабилитации у 154 пациентов, которым проводили резекцию легких, с диагнозом

Таблица 1
Наиболее клинически значимые элементы протокола ERAS при выполнении торакоскопических резекций легкого [27]
Table 1
The most clinically significant elements of the ERAS protocol in performing thoracoscopic lung resections [27]

№	Рекомендации
1. Предоперационный этап	
1.1	Предоперационная консультация пациента хирургом
1.2	Прием светлой жидкости не позднее 2 часов, а твердой пищи не позднее 6 часов до анестезии
1.3	Отказ от рутинного применения седативных средств для снижения предоперационной тревожности
1.4	Медикаментозная и механическая профилактика венозных тромбозов
1.5	Внутривенное введение антибиотика за 60 минут до разреза кожи
1.6	Применение спиртового раствора хлоргексидина для обработки кожи
2. Интраоперационный этап	
2.1	Профилактика гипотермии с помощью согревающих матрасов, одеял, конвекционных устройств
2.2	Использование торакоскопического доступа
2.3	Использование одного дренажа вместо двух при анатомических резекциях легкого
2.4	Отказ от плеврального дренажа при «острых» атипичных резекциях легкого
2.5	Установка уретрального катетера только у пациентов с эпидуральной анестезией на грудном уровне либо при ожидаемой продолжительности операции более 2 часов
3. Послеоперационный период	
3.1	Мобилизация пациента в день операции
3.2	Обезболивание на основе комбинации ацетаминофена и НПВС
3.3	Поддержание нормоволемии (отказ от строгого ограничения объема инфузии или чрезмерной инфузионной нагрузки)
3.4	Использование сбалансированных кристаллоидных растворов
3.5	Раннее прекращение инфузионной терапии, замена ее пероральным приемом жидкости и пищи
3.6	Использование нефармакологических мер для снижения частоты и выраженности послеоперационной тошноты и рвоты
3.7	Удаление плеврального дренажа при отсутствии сброса воздуха и объема серозного экссудата 500 мл в сутки

рака легких. В рамках программы проводились занятия по пульмореабилитации 5–7 раз в неделю. Они включали дыхательную гимнастику, физические тренировки на велоэргометре или беговой дорожке с начальной нагрузкой в 50% от максимально переносимой, лечебную физкультуру для укрепления мышц груди и верхнего плечевого пояса, массаж области плечевого сустава с оперированной стороны и занятия йогой. Исследователи оценивали функциональные показатели, такие как внешнее дыхание, 6-минутный шаговый тест и тест с постоянной нагрузкой на велоэргометре, а также качество жизни пациентов с помощью опросников Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-LC13) до начала и после завершения программы реабилитации. У всех пациентов наблюдалось значительное улучшение функциональных показателей внешнего дыхания. Например, форсированная жизненная емкость легких увеличилась с 69,9% до 79,6% после реабилитации ($p<0,0001$), а объем выдоха за первую секунду (ОФВ1) увеличился с 61,2% до 69,9% ($p<0,0001$). Также было отмечено

Таблица 2
Технологии физических реабилитационных мероприятий (ФРМ) с доказанной эффективностью в зависимости от вида и этапа лечения у пациентов с раком легкого [17]
Table 2
Technologies of physical rehabilitation measures (PRM) with proven effectiveness depending on the type and stage of treatment in patients with lung cancer [17]

Вид лечения / общее число исследований	На каком этапе применяли технологии ФРМ	Технологии ФРМ	Средний балл по шкале PEDro, M±m	Количество исследований	%
Хирургическое лечение 37 (40%)	Предоперационный этап 13 (14%)	Физические упражнения	8,67±0,30	12	13
		Аэрозольтерапия	4,00±0,00	1	1
	Послеоперационный этап 24 (26%)	Низкочастотная электротерапия	7,31±0,35	16	18
		Традиционная оздоровительная гимнастика	5,00±1,00	2	2
		Вибротерапия	5,00±0,00	2	2
		Неинвазивная вентиляция легких (СРАР)	6,00±0,00	1	1
		Дыхательная гимнастика	8,00±0,00	1	1
		Кинезиотейпирование	7,00±0,00	1	1
Химиотерапия	До химиотерапии 3 (3%)	Массаж	4,00±0,00	1	1
		Физические упражнения	7,00±0,00	1	1
		Низкочастотная электротерапия	4,00±0,00	1	1
	Во время химиотерапии 8 (9%)	Физические упражнения	6,60±0,84	5	6
		Традиционная оздоровительная гимнастика	N/A	1	1
		Акупунктура	8,00±2,00	2	2
Лучевая терапия 2 (2%)	Во время лучевой терапии 2 (2%)	Физические упражнения	7,00±0,00	1	1
		Неинвазивная вентиляция легких	6,00±0,00	1	1
Паллиативная терапия 31 (33%)		Физические упражнения	6,52±0,33	23	25
		Массаж	5,0±0,00	1	1
		Аэрозольтерапия	5,00±0,00	1	1
		Акупунктура	7,67±0,63	3	3
		Традиционная оздоровительная гимнастика	6,50±1,50	2	2
		Аудиовизуальная релаксация	N/A	1	1
Прочие (без указания вида и этапа лечения) 12 (13%)		Физические упражнения	5,67±0,84	6	7
		Оксигенотерапия	5,00±0,00	1	1
		Низкочастотная электротерапия	4,00±0,00	1	1
		Традиционная оздоровительная гимнастика	6,50±1,50	2	2
		Акупунктура	7,00±0,00	1	1
		Дыхательная гимнастика	5,00±0,00	1	1

Примечание: все проценты в таблице рассчитаны от общего числа доброкачественных публикаций (93 исследования), представленных в специализированной базе данных доказательных исследований PEDro по состоянию на 1 декабря 2018 г.

улучшение результатов 6-минутного шагового теста с 356 до 444 метров ($p < 0,0001$) и теста с постоянной нагрузкой на велоэргометре с 281 до 683 секунд ($p < 0,0001$). Кроме того, качество жизни пациентов существенно улучшилось, особенно общее состояние здоровья с 50,5 до 64,5 балла ($p < 0,0001$). Таким образом, послеоперационная пульмореабилитация оказалась безопасной и положительно повлияла на функциональное состояние и качество жизни пациентов, которым была проведена резекция легких по поводу рака. Эти результаты подтверждают важность реабилитационных программ в послеоперационном периоде для достижения наилучших результатов восстановления и улучшения жизни пациентов, страдающих от онкологических заболеваний [21].

В исследовании, проведенном S. Sterzi с соавторами, было изучено влияние программы пульмореабилитации у пациентов, которым была выполнена операция по удалению немелкоклеточного рака легкого. В исследовании участвовало 110 пациентов, из которых 73 были мужчины, а средний возраст составлял 70 лет. У 94 пациентов была проведена лобэктомия, у 8 – пневмонэктомия, у 8 – билобэктомия. После операции пациенты принимали участие в трехнедельной программе пульмореабилитации, которая проводилась 5 дней в неделю. Программа включала в себя использование велотренажера с постепенно нарастающей нагрузкой до 70–80% от максимально переносимой, тренировку инспираторных мышц, тренировку мышц брюшного пресса, на беговой дорожке, а также тренировку верхних и нижних конечностей на циклических тренажерах. Кроме того, пациенты принимали участие в образовательных семинарах два раза в неделю. Результаты исследования показали значительное улучшение показателей 6-минутного шагового теста после проведения программы пульмореабилитации. Дистанция, пройденная пациентами, увеличилась до 383 метров в сравнении с 257 метрами до начала программы. Это исследование подтверждает, что послеоперационная интенсивная пульмореабилитация способствует улучшению физической выносливости у пациентов, которым была выполнена операция по удалению рака легкого. Такая программа помогает пациентам повысить толерантность к физической нагрузке и улучшить общее состояние после операции. Более широкое внедрение интенсивной пульмореабилитации может помочь пациентам в более быстром и успешном восстановлении после операции и повысить качество жизни [21].

Основные рекомендуемые технологии пульмореабилитации, которые можно применять в клинической практике у пациентов, перенесших операцию на органах грудной клетки, можно условно разделить на следующие группы:

- базисные технологии пульмореабилитации: рациональная медикаментозная терапия, респираторная гимнастика, ингаляционная терапия, аппаратно-респираторный тренинг (тренировка дыхательных мышц с дыхательным тренажером), физиотерапия, дозированные физические тренировки;
- вспомогательные технологии пульмореабилитации: осцилляторная модуляция дыхания, массаж, климатолечение, лечебное питание;
- специальные технологии пульмореабилитации: малопоточная оксигенотерапия, оксигелиотерапия, внутривенное лазерное облучение крови, электротерапия на область проекции надпочечников [21].

Респираторная гимнастика имеет большое значение в реабилитации пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака легкого.

В работах Дымовой О.В. с соавторами были определены цели респираторной гимнастики, а именно: нормализация биомеханических свойств дыхания за счет снижения болевого синдрома и активизации вентиляции в не поврежденных оперативным вмешательством участках легочной ткани; эвакуация и рассасывание экссудата из полостей; стимуляция заживления послеоперационной раны; профилактика образования грубого спаечного процесса; улучшение эффективности кашлевого процесса и дренирования пораженных участков легких; повышение активности работы дыхательной мускулатуры и снижение активности инфекционного процесса в легких после проведенного оперативного вмешательства. Дыхательные упражнения назначали с 1–2 суток после оперативного вмешательства при удовлетворительном состоянии пациента. Начинали занятия дыхательной гимнастики с откашливанием мокроты, которые не раздражали слизистую оболочку и улучшали проходимость респираторных путей. Проводили обучение пациента технике нижнего (диафрагмального) дыхания: 1) при вдохе живот поднимается, а грудная клетка остается неподвижной; 2) дыхание происходит через нос, что способствует правильному расправлению легких. Эта тренировка активизирует работу диафрагмы, способствует дренированию и лучшей проходимости дыхательных путей, а также осушению плевральной полости (через дренажные трубки). Исполнение процедуры учит осознанному контролю и координации дыхания. Данная процедура проводилась 5–10 раз в обычном режиме. После проведенных упражнений предлагалось откашливание мокроты, которое, как правило, было легким и продуктивным. Следующими этапами были занятия по тренингу среднего (грудного) и верхнего (ключичного) дыхания. При грудном дыхании контролируется неподвижность брюшной стенки и плечевого пояса. При верхнем дыхании неподвижными должны быть стенка брюшной полости и грудная клетка, особенность заключается в поверхностном вдохе с выведением плечевого пояса вверх и вперед, а при выдохе – его опускание. Дыхание проводится через нос в спокойном режиме. При проведении дыхательной гимнастики жизненная емкость легких на вдохе (ЖЕЛвд) увеличилась относительно исходного послеоперационного показателя ($p < 0,05$). Дыхательный объем легких увеличился до $0,75 \pm 0,04$ относительно группы сравнения – $0,63 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) – и увеличился относительно предыдущих показателей ($p < 0,05$). Объем форсированного выдоха (ФВ1) достоверно улучшился относительно послеоперационных данных ($p < 0,05$) и относительно показателей группы сравнения ($p < 0,05$) и составил $64,5 \pm 4,7\%$ против $49,2 \pm 3,4\%$ соответственно. Максимальная вентиляция легких (МВЛ) после проведения реабилитационных мероприятий составила $50,7 \pm 1,9\%$ ($p < 0,01$) [22].

С целью тренировки дыхательной мускулатуры пациентов могут быть использованы разные дыхательные тренажеры. На сегодняшний день на рынке имеется множество дыхательных тренажеров, которые могут использоваться для тренировки дыхательной мускулатуры (POWERbreathe – Великобритания, POWERbreathe K1 – Великобритания, PowerLung – США, Sportbreather – США, Threshold – США, Флаттер PARI-O-PEP – Германия), но только некоторые из них имеют доказательную базу в плане эффективности их применения у пациентов с ИБС, готовящихся к операции коронарного шунтирования. Эффективность применения дыхательных тренажеров Threshold у данной категории пациентов была доказана в ходе рандомизированного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования (Арутюнов Г.П., 2013) [23].

Дыхательный тренажер Threshold IMT является более современным подходом для применения и создания дополнительного сопротивления на вдохе – Threshold IMT (тренировка инспираторных мышц) и на выдохе – Threshold PEP (тренировка экспираторных мышц) [23].

Тренажер для вдоха TRIFLO II непосредственно применяется для тренировки мышц, участвующих в акте вдоха, имеет большое значение не только для улучшения вентиляции легких, но и для предотвращения возникновения спаячного процесса в плевре. В нерабочем состоянии все три шарика прибора, которые поднимаются вверх при вдохе, находятся на дне тренажера. В дальнейшем при вдохе последовательно вверх поднимаются левый, средний и правый шарики. Пациент постепенно учится подъему в первую очередь левого шарика. Через несколько тренировок он уже может поднять при вдохе средний и правый шарики. В дальнейшем при проведении обучения пациент сможет поднять все три шарика и должен постепенно стараться удерживать шарики как можно дольше. В начале тренировочного процесса это удается в течение примерно 2–3 сек. По мере обучения специфике работы с этим тренажером пациент сможет достичь удержания шариков до 4–5 сек. и более. Тренировки на дыхательном тренажере проводятся в течение дня 5–6 раз по 5–10 минут на протяжении 2–3 месяцев [5].

К тренировке дыхательной мускулатуры может относиться обучение фридайвингу. Тренировка по легочной реабилитации и тренировка по фридайвингу привели к увеличению продолжительности времени задержки дыхания и оказали дополнительный положительный эффект на выносливость к физической нагрузке, усилили кинематику грудной клетки, мышечную силу и улучшили качество жизни по сравнению со стандартной ЛР. Тренировки по фридайвингу были так же безопасны, как и ЛР, и во время этого типа тренинга не было побочных эффектов [27].

Также применяется низкочастотная электростатическая терапия на область грудной клетки, за исключением области послеоперационного рубца, при перевязках. Процедура проводится с помощью электродов-аппликаторов 9,5 см. Используют частоту 100 Гц в течение 10 мин., затем применяют частоту 25 Гц в течение 10 мин., интенсивность 50–60%, соотношение импульса и паузы 1:1. Терапию проводят в течение 10–12 дней ежедневно. Противопоказания: наличие металлических конструкций в зоне воздействия; флеботромбоз подключичной и/или подмышечной вен; эпилепсия и судорожные состояния [24].

Высокочастотная осцилляция грудной клетки – это механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией на грудную клетку. Данное комплексное воздействие положительно влияет на пассаж мокроты по бронхам, легочные объемы и респираторные мышцы, увеличивает ОФВ и приводит к нарастанию парциального давления кислорода в артериальной крови пациента. Данное устройство состоит из надувного жилета и двух трубок, они соединяются с жилетом и с дистанционным генератором воздушного давления. Процедуры проводятся до или через несколько часов после еды. Частота вибрации, сила компрессии и время проведения сеанса регулируются в зависимости от общего состояния и степени тяжести пациента. Авторами использовалась следующая методика: частота вибрации 8,9 Гц, компрессия с давлением 5,6 кПа, длительность процедуры 15–20 мин. каждые 8 ч., начиная через 4 ч. после выполненной лобэктомии, ежедневно, 12–14 процедур [24]. Терапия высокочастотными колебаниями грудной стенки после лобэктомии легкого приводит

к значительному улучшению немедленного послеоперационного восстановления функции легких по сравнению с обычной физиотерапией без каких-либо существенных побочных эффектов. Эти результаты свидетельствуют о том, что терапия высокочастотными колебаниями грудной стенки может быть ценным инструментом в послеоперационном уходе за пациентами с немелкоклеточным раком легкого после лобэктомии [24].

Аэрозольтерапия – поступление в организм лекарственных препаратов в виде аэрозолей в диспергированных формах. Данный метод реабилитации назначается по показаниям и на усмотрение лечащего врача, учитывая степень тяжести общего состояния пациента и наличие аллергических реакций на лекарственные средства [24].

Кинезиологическое тейпирование рекомендуется рассматривать как один из способов ФРМ у пациентов, перенесших оперативное вмешательство в объеме лобэктомии. Данный метод ФРМ достоверно снижает интенсивность болевого синдрома у пациентов в послеоперационном периоде [26].

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) является неинвазивной избирательной транскраниальной электростимуляцией защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга, в основе которой лежит нормализация психофизиологического статуса [29]. Транскраниальная электростимуляция представляет собой метод воздействия на организм с использованием слабых электрических импульсов, которые передаются через кожу головы с помощью специальных электродов. Этот метод имеет несколько типов воздействия: центральный, периферический и смешанный. Центральные эффекты ТЭС-терапии связаны с анальгезией – уменьшением болевых ощущений. Она также способна стабилизировать гемодинамику – нормализация работы сердечно-сосудистой системы. Периферические эффекты ТЭС-терапии связаны с замедлением роста опухолей. Это может быть особенно полезным в лечении раковых заболеваний, где замедление роста опухоли может дать больше времени для проведения других методов лечения. Также ТЭС-терапия может модулировать динамику острофазового ответа при воспалении, что помогает ослабить воспалительные процессы в организме. Кроме того, она способна ускорить заживление кожных ран, язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и очагов некроза при инфаркте миокарда. Смешанные эффекты ТЭС-терапии включают антистрессорный эффект, который помогает справиться с повышенным уровнем стресса и тревоги. Она также может обладать противозудным эффектом, что полезно при зуде, вызванном различными причинами. ТЭС-терапия также имеет антитоксический эффект, помогая организму более эффективно очищаться от токсинов. Таким образом, ТЭС-терапия является многофункциональным методом воздействия на организм, который может применяться в различных областях медицины. Ее эффекты варьируют в зависимости от типа воздействия, и она может быть эффективным дополнительным методом лечения для многих заболеваний и состояний [28, 29]. Особенности проведения ТЭС-терапии: 1) пациент принимает удобное положение; 2) электроды располагаются в лобно-затылочной области, расположение первой пары электродов – в лобной части головы, второй пары электродов – под сосцевидными отростками; 3) под электроды до ТЭС-терапии помещают гидрофильные прокладки; 4) лобные электроды крепятся к катоду, а ретроастиоидальные крепятся к аноду. После определения индивидуальных параметров воздействия на пациента плавно увеличивается амплитуда выходного напряжения,

пока не появятся ощущения покалывания, ощущения легкого тепла под электродами. Импульсные токи дозируют согласно амплитуде выходного напряжения. Длительность одного сеанса воздействия составляет 20–40 мин. Курс – 10–15 процедур [29].

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) – это респираторная поддержка без инвазивного доступа (через носовые или лицевые маски, шлемы) с использованием всех известных вспомогательных режимов вентиляции. В ряде клинических ситуаций НИВЛ имеет бесспорные преимущества перед традиционной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), так как при использовании НИВЛ достоверно снижается частота нозокомиальных инфекций, осложнений и летальности [5].

Высокопоточная (высокоскоростная) оксигенотерапия (ВПО) является разновидностью кислородотерапии. В большинстве исследований ее сравнивают с НИВЛ ввиду некоторой схожести физиологического и клинического эффектов. В отличие от НИВЛ, при использовании ВПО нет возможности создать управляемое конечно-экспираторное давление, также нет возможности контролировать объем вдоха и минутную вентиляцию легких. В то же время ВПО имеет несомненные преимущества перед традиционной оксигенотерапией, более комфортна, лишена многих недостатков НИВЛ [5].

В проспективном исследовании Шальной С.А. с соавторами, которое проводилось с 1982 по 2001 год, в когорте людей 36–64 лет определено, что имеются различия в продолжительности жизни у курящих и некурящих индивидуумов в мужской когорте около 12 лет, а в женской – 4,5 года. Риск смерти от возникновения рака у курящих мужчин в 2,2 раза выше ($p < 0,0001$), чем у некурящих, а у женщин – в 1,5 раза ($p < 0,0018$). В обоих когортах наиболее существенно курение влияет на смертность от рака верхних дыхательных путей. В мужской когорте курение достоверно повышает риск смерти от всех видов рака, а в когорте женщин – только от рака верхних дыхательных путей [30].

Учитывая вышеуказанную информацию, понятно, что если курящий пациент имеет злокачественное заболевание легкого или другой локализации, то в курс реабилитации должен входить отказ от курения независимо от его стажа.

Способы медикаментозного лечения никотиновой зависимости [31]:

- 1) препараты, содержащие никотин, – никотин-заместительная терапия (НЗТ);
- 2) антагонисты и частичные агонисты никотиновых рецепторов – варениклин (препарат в Республике Беларусь отсутствует);
- 3) психотропные препараты / антидепрессанты – бупропион (селективный ингибитор серотонина/норэпинефрина) (препарат в Республике Беларусь не зарегистрирован).

Согласно современным международным рекомендациям по лечению табачной зависимости к лекарственным средствам первого ряда, содержащим никотин, относятся имеющие следующие формы выпуска: жевательная резинка, ингалятор и пластыри – трансдермальная система. Препараты никотин-заместительной терапии в нашей стране зарегистрированы и допущены к свободной продаже в форме таблеток [31].

Существуют немедикаментозные виды лечения табакокурения.

Иглорефлексотерапия. В лечении табакокурения широкое распространение методы рефлексотерапии получили благодаря их положительному эффекту в отношении длительного отказа от курения, отсутствия противопоказаний, характерных для традиционных методов медикаментозной терапии табачной зависимости.

В официальной статистике эффективность иглорефлексотерапии не доказана. Скорее всего, это связано с недостаточностью и несопоставимостью научных исследований [32].

При синдроме зависимости от табака также используется метод миллиметрово-волновой терапии (МВТ), данный метод позволяет нормализовать эмоционально-мотивационную сферу, блокировать влечение, снижает или полностью устраняет абстиненцию при отказе от курения. С позиций квантовой теории при воздействии МВТ нормализуется сложная система гомеостаза и метаболизм нейрорефлекторных процессов. Одновременно активируются центральные механизмы адаптации и нормализации взаимодействий нейромедиаторных систем, что в свою очередь оптимизирует процессы торможения и возбуждения в центральной нервной системе человека, имеющего зависимость от курения [33, 34].

Альтернативные способы бросить курить. Опыт Норвегии: там создали специальное мобильное приложение (Slutta), в котором имеется функция специального помощника для мотивации взрослых отказаться от пагубной привычки. В данной программе содержатся мотивационные сообщения, консультации и советы, как бросить курить, статистические данные об экономии денежных средств, обзор потребляемых во время курения токсинов, последствия курения.

Питание. При отказе от курения улучшается вкусовая чувствительность, аппетит, нормализуется секреция пищеварительных желез, что может способствовать прибавке в весе пациента. Значительную прибавку в весе можно исключить, если пациент будет следовать диетическим правилам: исключить переизбыток, регулярно соблюдать основы рационального питания, пища должна содержать витамины, минеральные соли и микроэлементы [31].

В настоящее время в Республике Беларусь система медицинской реабилитации онкологических пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу рака легких, нуждается в поиске и внедрении современных технологий физической реабилитации, которые доказали свою эффективность в клинической практике.

■ ВЫВОДЫ

1. Программа реабилитации пациентов, перенесших радикальное лечение по поводу рака легкого, имеет существенное значение для профилактики послеоперационных осложнений и обладает высоким потенциалом снижения летальности и улучшения показателей выживаемости в данной когорте онкопациентов.
2. Современные ФРМ позволяют повышать функциональные резервы дыхательной и сердечно-сосудистой системы, способствуют увеличению двигательной активности, повышают качество жизни пациентов и обеспечивают возврат к активной трудовой деятельности.
3. Анализ современных литературных данных подтверждает актуальность поиска эффективных методов и программ реабилитации пациентов, страдающих раком легкого, а также широкого их внедрения в клиническую практику.
4. Представляется актуальной разработка клинических рекомендаций по реабилитации пациентов с раком легкого с учетом изложенных выше подходов и накопленного к настоящему времени мирового опыта. Данные рекомендации могут служить нормативной основой современной системы поддержки принятия решений специалистами, занимающимися лечением и диспансерным наблюдением рассматриваемой категории пациентов [20].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I. *Clinical oncopulmonology*. M.: GEOTAR Media, 2000. (in Russian)
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Ulyanov A.V., Bukenov A.M., Smezhuk V.V. Results of medical rehabilitation of patients with lung cancer. *Clinical medicine*. 2007;2:72. (in Russian)
4. Cszmadia Z., Ács P., Szollosi G.J. Freedrive Training Gives Additional Physiological Effect Compared to Pulmonary Rehabilitation in COPD. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(18):11549. doi: 10.3390/ijerph191811549.
5. Bokeriya L.A., Aronov D.M. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5–71. (in Russian)
6. Rassulova M.A., Airapetova N.S. Medical rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases. *Pulmonology*. 2010;6(57):45–49. (in Russian)
7. Chervinskaya A.V., Aleksandrov A.N., Derpgolts G.V., Stepanova N.G. Haloaerosol therapy in rehabilitation of respiratory patients. *Pulmonologiya*. 2000;4:48–52. (in Russian)
8. Ergeshova L.A. *Pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease* (PhD Thesis). 2015. (in Russian)
9. Tarasova I.A., Tskhovrebvov A.T., Nikoda V.V. Protocol for accelerated recovery in patients after esophagectomy (analytical review). *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2017;5(2):83–92. (in Russian)
10. Timothy J.P., Batchelora N.J., Abdelnour-Berchtold E. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERASVR) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur. J. CardioThoracic Surg.* 2019;55(1):1–25.
11. Porkhanov V.A., Zhikharev V.A., Polyakov I.S. Strategy of implementation of eras (enhanced recovery after surgery) after surgery into treatment lung cancer patients. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2017;62(5):352–357. (in Russian)
12. Lau Cristine S.M., Chamberlain R.S. Chamberlain R.S. Enhanced Recovery After Surgery Programs Improve Patient Outcomes and Recovery: A Meta-analysis. *World J Surg.* 2017;41(4):899–913. doi: 10.1007/s00268-016-3807-4.
13. Sharipova V.Kh., Bokiev K.Sh., Berdiev N.F. ERAS protocol – time to reconsider! *The bulletin of emergency medicine*. 2021;4(6):93–97. doi: 10.54185/TBEM/vol14_iss6/a17. (in Russian)
14. Nelson G., Bakkum-Gamez J., Kalogera E. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019;29(4):651–668. doi: 10.1136/ijgc-2019-000356.
15. Gianotti L., Sandini M., Romagnoli S. Enhanced recovery programs in gastrointestinal surgery: actions to promote optimal perioperative nutritional and metabolic care. *Clin. Nutr.* 2020;39(7):2014–2024. doi: 10.1016/j.clnu.2019.10.023.
16. Dudi-Venkata N.N., Kroon H.M., Bedrikovetski S. Systematic scoping review of enhanced recovery protocol recommendations targeting return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2020;90(1-2):41–47. doi: 10.1111/ans.15319.
17. Turkey U., Yavuz A., Hortu I. The impact of chewing gum on postoperative bowel activity and postoperative pain after total laparoscopic hysterectomy. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(5):705–709. doi: 10.1080/01443 615.2019.1652891.
18. Dambaev G.Ts., Shefer N.A., Ena I.I. Eras protocol for perioperative management of patients with non-small cell lung cancer. *Pirogov russian journal of surgery*. 2020;12:52–58. doi: 10.17116/hirurgia202012152. (in Russian)
19. Crisafulli E., Venturelli E., Siscaro G. Respiratory muscle training in patients recovering recent open cardiothoracic surgery: a randomized-controlled trial. *Biomed Res Int.* 2013;2013:354276. doi: 10.1155/2013/354276.
20. Kasparov B.S., Semiglazova T.Y., Kovlen D.V. Physical methods of rehabilitation of patients with lung cancer: scientometric analysis of evidence-based research. *Problems in oncology*. 2019;65(4):575–583. (in Russian)
21. Mukharlyamov F.Yu., Sycheva M.G., Rasulova M.A., Orlova T.V. Pulmonary rehabilitation in programs for accelerated recovery of postoperative patients. *Doctor.Ru. Anesthesiology and resuscitation. Medical rehabilitation*. 2015;15(116);16(117):71–76. (in Russian)
22. Dymova O.V., Evdokimov E.I. The use of physical exercises for the rehabilitation of patients with lung cancer after surgery. *Problems of physical education and sports*. 2010;6:59–62. (in Russian)
23. Bazdyrev E.D., Ivanov S.V., Pavlova V.Yu., Barbarash O.L. Prevention of respiraotry complications in subjects with coronary artery disease when performing planned coronary artery bypass grafting. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2016;1:37–50. (in Russian)
24. Grushina T.I., Zhavoronkova V.V., Feslun A.D. Guidelines for doctors on the rehabilitation of lung cancer patients (stages, methods and tactics). *Journal of modern oncology*. 2021;23(1Suppl). (in Russian)
25. Park H., Park J.S., Woo S.Y. Effect of high-frequency chest wall oscillation on pulmonary function after pulmonary lobectomy for non-small cell lung cancer. *Crit Care Med.* 2012;40(9):2583–9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318258fd6d.
26. Imperatori A., Grande A., Castiglioni M. Chest pain control with kinesiology taping after lobectomy for lung cancer: initial results of a randomized placebo-controlled study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(2):223–30. doi: 10.1093/icvts/ivw110.
27. Kachur A.K., Lyadov V.K. Key components of enhanced recovery after surgery protocol in lung cancer surgery. *Res. Pract. Med. J.* 2021;8(3):70–83. (in Russian)
28. Savchenko A.B. *Central analgesic and peripheral effects of transcranial electrical stimulation* (PhD Thesis). SPb., 1994:22. (in Russian)
29. Krutov A.A., Semiglazova T.Y., Bortnikova E.G. *Rehabilitation in oncology: Textbook*. SPb, 2023. (in Russian)
30. Shalnova S.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A. Smoking status and cancer mortality among Russian men and women aged 35–64 years. *Preventive medicine*. 2021;24(6):45–50. doi: 10.17116/profmed20212406145. (in Russian)
31. *Providing medical care for the prevention and cessation of smoking: Guidelines*. Moscow, 2012. (in Russian)
32. White A.R., Resch K-L., Ernst E. A meta-analysis of acupuncture techniques for smoking cessation. *Tobacco Control*. 1999;8(4):393–7. doi: 10.1136/tc.8.4.393.
33. Bessonov A.E., Kalmukova E.A. Information radio wave diagnostics and therapy. *Reflexology*. 2002;2:23–25. (in Russian)
34. Betsky O.V., Devyatkov N.D. Development of the fundamentals of millimeter therapy. *Biomedicine radioengineering*. 2000;8:53–63. (in Russian)
35. Yaroshetsky A.I., Vlasenko A.V., Gritsan A.I. Use of non-invasive ventilation (second revision). Clinical recommendations of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;6:5–19. doi: 10.17116/anaesthesiology2019615. (in Russian)

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.3.013>



Каленчиц Т.И.¹, Кабак С.Л.¹, Кузьмич М.В.², Абражевич Е.К.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Полисерозит, вызванный гипопропротеинемией: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Каленчиц Т.И., Кабак С.Л.; сбор материала и его обработка – Кузьмич М.В., Абражевич Е.К.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 28.03.2024

Принята: 03.06.2024

Контакты: kabakmorph@gmail.com

Резюме

В статье описан случай двустороннего экссудативного плеврита, асцита и гидроперикарда, обусловленных энтеропатией с потерей белка в сочетании с первичным гипотиреозом. Полисерозит не был связан с гипотиреозом, а обусловлен потерей белка, который определялся на уровне 47,2 г/л. Снижение содержания альбумина до уровня 20,9 г/л привело к появлению анасарки в результате выхода жидкости из сосудистого русла. При этом не было выявлено нарушений функции печени и почек, которые могли бы стать причиной снижения содержания белка. Сохранение в пределах нормы фракции выброса левого желудочка и уровень натрийуретического пептида в пределах референсных значений исключили сердечную недостаточность как причину периферических отеков. Парентеральное введение альбумина привело к уменьшению отеков. Одновременно уменьшились объемы плеврального выпота, а также жидкости в полостях брюшины и перикарда.

Ключевые слова: энтеропатия с потерей белка, плевральный выпот, асцит, гидроперикард, анасарка

Kalenchic T.¹, Kabak S.¹, Kuzmich M.², Abrazevich K.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Polyserositis Caused by Hypoproteinemia: a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kalenchic T., Kabak S. – research concept and design, review, text writing; Kuzmich M., Abrazevich K. – materials collecting and processing.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 28.03.2024

Accepted: 03.06.2024

Contacts: kabakmorph@gmail.com

Abstract

The article describes a case of bilateral pulmonary and pericardial effusion with ascites caused by protein-losing enteropathy in combination with primary hypothyroidism. Polyserositis was not associated with hypothyroidism, but was caused by protein loss, which was determined at a level of 47.2 g/l. A decrease in serum albumin level to a level of 20.9 g/l led to the appearance of anasarca as a result of the leakage of fluid from the vascular bed. At the same time, no dysfunction of the liver or kidneys was detected, which could cause a decrease in protein content. The left ventricular ejection fraction within normal limits and the level of natriuretic peptide within the reference values excluded heart failure as the cause of peripheral edema. Intravenous albumin administration led to a decrease in edema, as well as pleural, peritoneal and pericardial effusions volume.

Keywords: protein-losing enteropathy, pleural effusion, ascites, hydropericardium, anasarca

■ ВВЕДЕНИЕ

Энтеропатия с потерей белка (ЭПБ), или экссудативная энтеропатия (ЭП), – клиническое состояние, которое характеризуется избыточной потерей белков через желудочно-кишечный тракт [1]. Частота и распространенность ЭПБ неизвестны. Это заболевание может встречаться у людей любых возраста, расы и пола, не имеющих каких-либо особых предрасположенностей.

В литературе описано 60 различных болезней, при которых встречается ЭПБ. К ним относятся почти все желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, целиакия, болезнь Уиппла, кишечные инфекции и др.), а также большое количество патологических состояний, вызывающих повышение интерстициального давления и лимфообструкцию, таких как болезни сердца и печени, гастропатия, волчанка, ревматоидный артрит, саркоидоз и др. [2].

Возникающая при избыточной потере белка гипопроотеинемия влечет за собой появление периферических отеков, асцита, выпота в полости плевры и перикарда [3, 4]. Плевральный выпот является также одним из клинических проявлений гипотиреоза и выявляется у 10–30% пациентов [5]. Сочетание гипотиреоза и энтеропатии

с потерей белка имеет место при врожденном синдроме Хеннекама, обусловленном диффузной лимфангиэктазией – расширением лимфатических сосудов одновременно в кишечнике, плевре, перикарде, щитовидной железе и почках [6].

В статье описан редкий случай наличия плеврального выпота, асцита и гидроперикарда как следствия энтеропатии с потерей белка в сочетании с гипотиреозом.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 69 лет, инвалид второй группы, находилась на стационарном лечении в пульмонологическом отделении 6-й ГКБ с 13.02 по 23.02.2024. Поступила с диагнозом: ИБС: кардиосклероз, ХСН ФК 3, Н 2Б, двусторонний гидроторакс, ДН 1. Болеет более 2 недель, в течение которых появились слабость, нарастающие отеки в области лица, нижних конечностей (голен и стоп), лобка, больших половых губ. За последний год сильно похудела при сохранении аппетита, режима и качества питания. В анамнезе резекция 1/3 желудка. Наследственность по эндокринной патологии отягощена. Со слов пациентки, у ее сестры имеется заболевание щитовидной железы.

При поступлении температура 36,6 °С, пульс 75 ударов в минуту, АД 120/80 мм рт. ст., SpO₂ 98% при дыхании атмосферным воздухом, ЧД 18 в минуту. Дыхание везикулярное, не выслушивается в нижних отделах легких, хрипы отсутствуют. Живот увеличен, напряжен, при пальпации безболезненный. Стул оформленный, 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. Мочится самостоятельно. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, безболезненная, свободно смещается, эластической консистенции. В проекции правой доли определяется узел диаметром 1 см.

Данные лабораторных исследований на момент поступления на стационарное лечение: общий белок в сыворотке крови 47,2 г/л (референсное значение 60–87 г/л); альбумин 20,9 г/л (референсное значение 32–46 г/л); глюкоза 5,11 ммоль/л; креатинин 0,051 ммоль/л (референсное значение 0,044–0,12 ммоль/л); мочевины 5,9 ммоль/л (референсное значение 2,5–6,33 ммоль/л); билирубин общий 14,2 ммоль/л (референсное значение 5–21 ммоль/л); АЛТ 28,9 Е/л (референсное значение 5–45 Е/л); АСТ 13,9 Е/л (референсное значение менее 45 Е/л); холестерин 4,91 ммоль/л (референсное значение 3–5,2 ммоль/л); ЛПВП 2,92 ммоль/л (референсное значение 0,91–1,91 ммоль/л); коэффициент атерогенности 0,682 (референсное значение 1,01–2,23); электролиты в пределах референсных значений; ТТГ 6,619 мкМЕ/мл (референсное значение 0,35–4,94 мкМЕ/мл); Т4 свободный 8,91 пмоль/л (референсное значение 9–19,5 пмоль/л); натрийуретический пептид В (PNB) 15,5 пг/мл (референсное значение 0–125 пг/мл).

Общий анализ мочи: кетоны +, белок 0,28 г/л (референсное значение 0,01–14 г/л); глюкоза – отрицательный результат; лейкоциты 21,1 в поле зрения (референсное значение 0–6 в п/зр); эритроциты 32,5 в п/зр (референсное значение 0–3 в п/зр).

КТ органов грудной полости (13.02.24): выявлен компрессионный дистелектаз сегментов S5, S6, S7 и S10 в правом легком, а также сегментов S5 и S10 в левом легком. В плевральных полостях по дорсальной поверхности обнаружена свободная жидкость (см. рисунок). Справа ширина слоя – до 51 мм (объем около 1000 мл), слева – до 23 мм (объем около 500 мл). На срезах брюшной полости, захваченных в область исследования, определялась свободная жидкость.

При УЗИ щитовидной железы выявлена ее гипоплазия (объем составил 52 см³). В правой и левой долях обнаружены гипозоногенные однородные образования с



Двухсторонний экссудативный плеврит (*). КТ органов грудной полости, аксиальный срез
Bilateral pleural effusions (*). Axial reformatting images of chest CT

четкими ровными контурами размером 11×4 мм и 3×4 мм соответственно. При ЦДК справа определялся смешанный кровоток, слева – выраженный кровоток. В левой доле локализуется киста диаметром 2 мм.

Эхокардиография (12.02.24 до поступления в стационар): левый желудочек не расширен, нарушения его локальной сократимости не выявлено. Общая сократительная функция ЛЖ сохранена. ФВ=67% (норма фракции выброса 55–70%). Правые отделы сердца не расширены. ДЛАСр. 16 мм рт. ст. (в покое норма ≤20 мм рт. ст.), ДЛА систолическое 23 мм рт. ст. В полости перикарда выявлено 120–150 мл жидкости (норма 15–50 мл транссудата). Фиброз створок аортального и митрального клапанов, гиперэхогенность створок трехстворчатого клапана. Аортальная регургитация 2-й степени; митральная и трехстворчатая регургитация 1–2-й степени. Добавочная хорда левого желудочка.

Клинический диагноз: гипоплазия щитовидной железы, узел правой доли щитовидной железы. Первичный гипотиреоз впервые выявленный. Энтеропатия с потерей белка. Недостаточность питания. Двухсторонний экссудативный плеврит. Асцит. Гидроперикард. Анасарка. Язва желудка, состояние после оперативного лечения (удаление 1/3 желудка).

Патогенетическая терапия включала назначение мочегонных препаратов и левотироксина натрия (в дозе 25 мг/сутки). После приема мочегонных препаратов суточный диурез составил 6400 мл.

На 6-й день пребывания в стационаре пациентке было произведено внутривенное переливание 100 мл 20% альбумина, на 7-й день – 100 мл 10% альбумина. После переливания белка значительно уменьшились отеки и количество жидкости в плевральной и брюшной полостях. По данным УЗИ (21.02.24) в правой плевральной полости объем жидкости сократился до 450–500 мл; слева следы жидкости обнаружены только в синусах. Небольшое количество свободной жидкости сохранилось в брюшной полости.

Рентгенография органов грудной клетки (23.02.24): рентгенологические признаки очаговых воспалительных изменений не определялись. Плевральные синусы были свободными.

В связи с улучшением общего состояния и по личному настоянию пациентка была выписана для продолжения амбулаторного лечения. Рекомендовано: белковое питание, прием левотироксина натрия, контроль УЗИ щитовидной железы, мониторинг уровня ТТГ и свободного Т4.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Массивные отеки, выявленные у пациентки при поступлении в стационар, дали основание предположить у нее синдром энтеропатии с потерей белка, для которого периферические отеки являются патогномоничным симптомом [1]. Причиной ЭПБ могло послужить язвенно-эрозивное поражение желудка, по поводу которого ранее была произведена резекция его 1/3. Лабораторно диагноз был подтвержден существенным снижением содержания альбумина и общего белка в сыворотке крови. Диагностически значимым для ЭПБ является уровень альбумина $<30,0$ г/л [7]. Альбумин поддерживает онкотическое давление плазмы. Снижение его содержания приводит к выходу жидкости из сосудистого русла и появлению отеков. Снижением онкотического давления плазмы можно также объяснить наличие двухстороннего плеврального выпота и асцита.

Биохимические показатели свидетельствуют об отсутствии нарушения функции печени и почек, которые могли бы стать причиной снижения содержания белка и способствовать появлению отеков [3]. Сохранение в пределах нормы фракции выброса левого желудочка и уровень натрийуретического пептида исключают сердечную недостаточность, которая могла бы стать причиной периферических отеков. Примечательно, что назначение мочегонных препаратов и парентеральное введение альбумина привело к уменьшению отеков. Одновременно сократились объем плеврального выпота и содержание жидкости в полости брюшины.

Для диагностики энтеропатии с потерей белка рекомендуется верификация его потери посредством определения в кале $\alpha 1$ -АТ и его клиренса [4]. Однако пациентка отказалась от проведения этого диагностического теста. Кроме того, существует мнение, что обнаружение альфа-1-антитрипсина не указывает на место потери белка в кишечнике и не дает положительный результат, если этим местом является желудок [8].

Отечность/одутловатость лица, пальцев рук, нижних конечностей, а также полисерозит являются симптомами гипотиреоза [9]. В представленном клиническом случае у пациентки были выявлены дефицит тиреоидных гормонов и изменения в щитовидной железе при ее ультразвуковом исследовании, свидетельствующие о субклиническом гипотиреозе. Однако резкая убыль массы тела за последний год не является типичным признаком снижения функции железы. Кроме того, выпот в серозные полости является, как правило, осложнением тяжелого манифестного гипотиреоза. Вместе с тем нельзя исключить, что дисфункция щитовидной железы в некоторой степени способствовала появлению отеков и полисерозита.

Сочетание гипотиреоза и энтеропатии с потерей белка следует учитывать при определении терапевтической дозы левотироксина натрия. В последнее время появились публикации, в которых продемонстрировано, что препарат связывается с альбумином и быстро выводится из кровеносного русла [10]. В результате требуется назначение более высокой суточной дозы левотироксина натрия.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полисерозит в сочетании с анасаркой может быть обусловлен гипопроотеинемией, вызванной потерей белков плазмы через желудочно-кишечный тракт. Диагноз экссудативной энтеропатии подтверждается исключением нарушений функции печени и почек, а также отсутствием сердечной недостаточности. Уменьшение отеков и объема выпота в серозных полостях достигается восстановлением уровня альбумина в периферической крови.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nagra N., Dang S. (2023) *Protein-losing enteropathy*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542283/>
2. Levitt D.G., Levitt M.D. (2017) Protein losing enteropathy: comprehensive review of the mechanistic association with clinical and subclinical disease states. *Clin Exp Gastroenterol.*, vol. 17 (10), pp. 147–168. doi: 10.2147/CEG.S136803.
3. Umar S.B., DiBaise J.K. (2010) Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 105, no 1, pp. 43–49. doi: 10.1038/ajg.2009.561
4. Parfenov A., Krums L. (2017) Protein-losing enteropathy. *Therapeutic archive*, vol. 89, no 2, pp. 4–9 (in Russian)
5. Bhatia J.K., Kamath V., Radhika B.V. (2019) A rare case of hypothyroidism in a male presenting as polyserositis. *APIK Journal of Internal Medicine*, vol. 7, no 2, pp. 25–29.
6. Berges-Raso I., Capel I., Caixàs A., Trallero R., Rigla M. (2016) Hypothyroidism and protein-losing enteropathy: A case report. *Endocrinol Nutr.*, vol. 63, no 2, pp. 95–96.
7. Ramesh R., Suganthan N., Selvaratnam G., Anushanth U., Vijitharan V. (2023) Protein-losing enteropathy as the first presentation of systemic lupus erythematosus in a resource-limited setting in Sri Lanka: a case report. *Cureus*, vol. 15, no 3, p. e36619. doi: 10.7759/cureus.36619.
8. Takeda H., Nishise S., Furukawa M., Nagashima R., Shinzawa H., Takahashi T. (1999) Fecal clearance of α1-antitrypsin with lansoprazole can detect protein-losing gastropathy. *Dig Dis Sci.*, vol. 44, no 11, pp. 2313–2318. doi: 10.1023/A:1026625308572.
9. Panfilova E., Isaeva M., Troshina E. Hypothyroidism: a lecture for primary care physicians. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;11:124–130. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-124-130. (in Russian)
10. Yu R. (2023) A yet unrecognized cause of unusually high levothyroxine replacement dose: protein-losing enteropathy. *AACE Clin. Case Rep.*, vol. 9, no 3, pp. 89–92. doi: 10.1016/j.aace.2023.04.004.

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.3.014>



Гавриленко Л.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальная проблема в педиатрии: особенности применения «детских» и «взрослых» форм лекарственных препаратов у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.05.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: larisa.gavrilenko@gmail.com

Резюме

Фармакокинетика и фармакодинамика ЛП у взрослых пациентов и детей разного возраста существенно различаются, и эти различия сказываются на индивидуальном фармакологическом ответе пациента, на эффективности и безопасности фармакотерапии, на частоте развития нежелательных реакций. В статье изложены основные особенности оптимальной терапии пациентов детского возраста.

Ключевые слова: фармакотерапия пациентов детского возраста, воздействие лекарственного средства на организм ребенка, безопасность лекарственных препаратов в педиатрии

Gavrilenko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Current Problem in Pediatrics: Features of the Use of "Children's" and "Adult" Forms of Preparations in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.05.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: larisa.gavrilenko@gmail.com

Abstract

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in adult patients and children of different ages differ significantly, and these differences affect the individual pharmacological response of the patient, the effectiveness and safety of pharmacotherapy, and the incidence of adverse reactions. The article outlines the main features of optimal therapy for pediatric patients.

Keywords: pharmacotherapy of pediatric patients, effects of the drug on the child's body, safety of drugs in pediatrics

В настоящее время особенно актуальным представляется выбор лекарственных препаратов (ЛП) для фармакотерапии в педиатрической практике. Фармакокинетика и фармакодинамика ЛП у взрослых пациентов и детей разного возраста существенно различаются, и эти различия неизбежно сказываются на индивидуальном фармакологическом ответе пациента, на эффективности и безопасности фармакотерапии, на частоте развития нежелательных реакций. Широко применяется огромное число ЛП у детей, но лишь часть из них имеют доказанную в клинических исследованиях эффективность и безопасность для детей.

Возрастные ограничения по применению в педиатрической практике ЛП в лекарственных формах, предназначенных для взрослых, связаны с тем, что анатомо-физиологические особенности детского организма, особенно новорожденных и детей первого года жизни, не только обуславливают своеобразие протекания в этот период многих заболеваний, но и влияют на фармакокинетику, фармакодинамику и метаболизм ЛП. Младший детский возраст, особенно первый год жизни, – это период максимального проявления токсических эффектов при применении ЛП. Однако непредсказуемость реакций детского организма на лекарства может сохраняться и в более поздние периоды развития ребенка. Определение клинико-фармакологических параметров у детей имеет значение только в течение конкретного периода времени. Период в педиатрии – это отрезок времени, в пределах которого особенности морфологии (органогенеза) и физиологических функций являются более или менее схожими. В каждом периоде происходит генетически обусловленное созревание структур, которое обеспечивает особенности, характерные для соответствующего возраста, и определяет как своеобразие воздействия лекарственного средства на организм ребенка (agespecific effect), так и особенности влияния детского организма на диспозицию ЛС (agespecific kinetic).

Современные ЛП, как правило, содержат высокоэффективные и одновременно биологически и иммунологически активные вещества, способные влиять на функции растущего организма. Неправильное применение таких препаратов может нанести большой вред детскому организму. Поэтому лечение пациентов детского возраста должно базироваться на следующих основных принципах: осторожность, информированность о влиянии ЛП на детский организм, изучение семейного анамнеза и назначения в соответствии с возрастом, состоянием и массой тела ребенка.

Оптимальное решение вопроса терапии пациентов детского возраста состоит в наличии ЛП, предназначенных специально для детей. В настоящее время это реализуется созданием специальных готовых детских средств в виде лекарственных форм, удобных для введения детям, содержащих клинически проверенные фармацевтические субстанции в специальных дозировках и натуральные или безвредные вспомогательные вещества, а также имеющих удобную для применения упаковку.

Приемлемая лекарственная форма ЛП для детей должна обеспечивать способность и готовность пациента к его применению, облегчать введение повторных доз препарата, а лицам, обеспечивающим уход за пациентом, – способность к оказанию помощи при приеме/введении ЛП. Специальные лекарственные формы, в которых выпускаются сегодня ЛП для педиатрической практики, достаточно разнообразны, что позволяет обеспечить высокоэффективную и безопасную фармакологическую коррекцию патологических состояний различного генеза.

К ним относятся, например, жидкие лекарственные формы для приема внутрь (растворы, сиропы, суспензии, эмульсии). Они более удобны для детей младших возрастных групп, которые не могут глотать капсулы или таблетки. Рекомендуемый объем дозы жидкой лекарственной формы должен составлять не более 5 мл для детей до 5 лет и не более 10 мл для детей 5 лет и старше. Растворы для приема внутрь выпускаются в виде капель для приема внутрь, концентратов с рекомендациями по их последующему разбавлению в напитке, соке и других приемлемых разбавителях. Суспензии разрабатывают в случае веществ с плохими вкусовыми характеристиками, они могут обеспечить улучшение вкусовых качеств ЛП, более высокое содержание действующего вещества в дозе, чем растворы, что способствует уменьшению объема дозы. Необходимо обязательное встряхивание суспензии ЛП перед применением для обеспечения правильного дозирования.

Для веществ, которые не являются стабильными или вкус которых не может быть замаскирован в жидких лекарственных формах, предпочтительными являются твердые лекарственные формы в виде порошка, гранул, которые могут представлять собой отдельные «частицы» (пеллеты, мини-таблетки, микросферы и др.), выпускаемые в однократной упаковке (например, саше) или многократной упаковке в комплекте с дозирующим мерным устройством. ЛП в виде таких лекарственных форм можно вводить непосредственно в ротовую полость пациента или путем смешивания предписанной дозы с небольшим количеством мягкой пищи или с напитком перед введением. ЛП также могут быть выпущены в виде капсул, содержимое которых можно высыпать в пищу.

Таблетки для детей должны иметь несколько дозировок. Прием нескольких мини-таблеток может быть предпочтительнее приема одной, более крупной лекарственной формы, таблетки меньшего размера позволяют осуществлять гибкое дозирование. Разделительные риски на таблетках обеспечивают точное деление на половинки или четвертинки. Лекарственные формы для рассасывания или жевания в полости рта с последующим проглатыванием содержимого без воды (таблетки для рассасывания/диспергирования в полости рта, лиофилизаты, пленки или резинки жевательные лекарственные) рекомендуются для детей старше 6 лет. ЛП в виде лекарственной формы «таблетки жевательные» считаются приемлемыми для детей от 2 лет и старше.

Таблетки защечные, пленки защечные предназначены для медленного рассасывания и обеспечения пролонгированного высвобождения действующего вещества; таблетки подъязычные и другие твердые лекарственные формы, предназначенные для нанесения/помещения под язык (капсулы, пленки), растворяются быстро и обеспечивают быстрый фармакодинамический эффект. Однако ограниченное число детей способно применять ЛП в виде указанных лекарственных форм из-за малых объемов щечного кармана и подъязычной зоны, а также из-за их вкусовых качеств и возникающего местного раздражения при приеме. Для детей младшего возраста такие лекарственные формы не подходят в связи с проблемами координации у детей, риском удушья и аспирации, кроме того, эти формы могут быть проглочены или выплюнуты до того, как произойдет достаточное всасывание действующего вещества.

Пастилки лекарственные и леденцы – твердые лекарственные формы, предназначенные для рассасывания с целью местного действия в полости рта и глотке. Данная лекарственная форма может быть приемлемой только для детей старшего возраста.

Мукоадгезивные лекарственные формы удерживаются в полости рта за счет адгезии к поверхности слизистой оболочки и могут модифицировать системное всасывание действующего вещества в месте применения. Они могут быть в виде таблеток зашеченных мукоадгезивных, а также в виде иных твердых или мягких мукоадгезивных лекарственных форм. Такие лекарственные формы могут быть пригодны даже для детей младшего возраста, но необходима более подробная оценка их приемлемости.

Широко распространены жидкие лекарственные формы, предназначенные для закапывания, опрыскивания или распыления в полости рта или нанесения на определенную часть полости рта (например, капель, спреев и др.). Формы для назального применения, например для введения, распыления, вдывания в полость носа, представлены жидкими, мягкими и твердыми лекарственными формами и предназначены для оказания местного или системного действия. Выпускаются в многодозовых упаковках, снабженных распылительными, дозирующими или специальными системами доставки лекарственного препарата в носовую полость. Капли назальные с анатомической точки зрения могут быть предпочтительны для детей грудного возраста, поскольку их носовая полость настолько мала, что одной или двух капель достаточно, чтобы покрыть всю слизистую оболочку. Не рекомендуется выпускать лекарственные препараты, содержащие сильнодействующие вещества, в виде капель назальных из-за ненадежности дозирования. Спреи назальные и аэрозоли назальные могут быть в виде недозированных и дозированных лекарственных форм. Применение недозированных назальных спреев и аэрозолей для детей ограничено из-за значительной вариабельности дозы. Дозированные аэрозоли назальные имеют высокую степень воспроизводимости дозирования и распределения капель по размерам, но аэрозоли оказывают сильное воздействие на слизистую оболочку носа, которое приводит к местному раздражению (охлаждению) и дополнительно ограничивает область депонирования лекарственного препарата.

Суппозитории – лекарственная форма для ректального применения, наиболее распространенная при лечении детей, оказывающая местное или системное действие. Лекарственные препараты в виде суппозитория ректального могут быть выпущены для разных возрастных групп детей в различных дозировках. Суппозитории ректальные для детей должны иметь размер (длину, диаметр) и массу, которые соответствуют возрасту пациента: масса суппозитория ректального для детей грудного возраста, как правило, должна быть около 1 г. Другие лекарственные формы для ректального применения: кремы, мази, гели, пены, капсулы мягкие желатиновые, а также растворы или суспензии в клизмах малого (менее 20 мл) или большого (более 67,5 мл) объема. Объем клизмы должен соответствовать предполагаемому действию лекарственного препарата (местному или системному) и возрасту ребенка. В зависимости от возраста и доставляемой дозы приемлемым может считаться объем 1–5 мл. Устройство доставки дозы должно обеспечивать простоту доставки; наконечник для клизмы (ректальная трубка) не должен травмировать пациента и должен иметь длину, соответствующую возрасту ребенка. Использование калиброванных устройств (предварительно заполненные шприцы с ректальным наконечником) облегчает индивидуальное дозирование в сравнении с устройствами для единовременной доставки всей дозы препарата.

Пластыри трансдермальные обеспечивают непрерывное безболезненное активное проникновение действующего вещества в течение нескольких часов или даже

дней (инфузия без иглы). Они обладают оптимальными свойствами для пациентов детского возраста, когда требуется системное усвоение действующего вещества через кожу. Пластыри матричного типа или пластыри с нанесенной линией разреза могут быть разделены на несколько частей, чтобы адаптировать дозу действующих веществ для детей определенной возрастной группы, но предпочтительным является использование лекарственных форм, специально предназначенных для применения в педиатрической практике, чтобы обеспечить надлежащую дозировку.

Пластыри трансдермальные мембранного типа нельзя разрезать на несколько частей, так как разрушение мембраны приводит к неконтролируемой доставке действующего вещества и провоцирует «демпинг дозы» с возможными летальными последствиями. Потенциальным риском является непредусмотренное системное всасывание через кожу.

У детей в возрасте до 2 лет (новорожденные, дети грудного и ясельного возраста) область применения лекарственных форм для наружного применения должна быть ограничена в связи с морфологическими различиями между нормальной (зрелой) кожей и кожей новорожденного (особенно недоношенного) ребенка, которые обуславливают различия в проникновении действующего вещества в глубокие слои кожи. Необходимо учитывать риск использования вспомогательных веществ в лекарственных препаратах для наружного применения, вызывающих сенсибилизацию кожи, окклюзию и др., например, следует избегать использования этанола в лекарственных формах для младших возрастных групп, так как вещество может вызывать дегидратацию кожи и болевые ощущения.

При производстве лекарственных препаратов для детей недопустимо использование фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, влияющих на рост и развитие тканей, снижающих иммунитет и являющихся токсичными. Однако специальные лекарственные формы могут отсутствовать или быть недоступны для лечения и коррекции заболеваний и состояний у детей, в т. ч. в онкологии, для лечения орфанных заболеваний, в неврологии и психиатрии, в паллиативной помощи. Поэтому с целью предотвращения осложнений при назначении детям «взрослых» лекарств у детей в педиатрической медицине используют различные виды модификации «взрослых» лекарственных форм.

Модификацию лекарственной формы следует рассматривать как резервный вариант организации лечения, который применяют в случаях, если фармацевтическая субстанция, необходимая для лечения и соответствующая требованиям для организации лечения, не доступна. Аптечное изготовление порошков из готовых твердых лекарственных форм при отсутствии специальных лекарственных форм для детей может осуществляться в первую очередь из зарегистрированных в Республике Беларусь фармацевтических субстанций. В случае отсутствия (или невозможности обеспечения аптечной организации) фармацевтических субстанций – изготовление порошков из готовых твердых лекарственных форм «таблетки» или «капсулы», зарегистрированных в Республике Беларусь в установленном законодательством порядке.

Для обеспечения качества, эффективности и безопасности порошков необходимо учитывать информацию в ОХЛП о возможности/невозможности разрушения готовых твердых лекарственных форм для дальнейшего аптечного изготовления порошков. При этом объективные научно обоснованные сведения по фармакокинетике, стабильности, эффективности и безопасности порошков аптечного изготовления отсутствуют или крайне ограничены.

Использование лекарственных форм «таблетки, покрытые оболочкой», «таблетки, кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой», «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», «таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой», «таблетки покрытые оболочкой с модифицированным высвобождением», «таблетки подъязычные», «капсулы кишечнорастворимые», «капсулы с модифицированным высвобождением» в аптечном изготовлении невозможно, т. к. данные формы изготавливаются по специальным технологиям, в т. ч. с целью длительного (замедленного) высвобождения или обеспечения специальной доставки, содержат большое количество вспомогательных веществ, красителей и пр., в аптеках отсутствует специфическое технологическое оборудование. Нарушение целостности таких лекарственных форм приводит к изменению стабильности препарата, его условий хранения, микробной чистоты, и, как следствие, к нарушению качества, эффективности и безопасности, особенно при применении у детей. Сведения по стабильности, эффективности и безопасности таких порошков, изготовленных в аптеках, отсутствуют.

К перечню способов модификации лекарственных форм относят деление таблеток на части, измельчение таблеток. При этом существует дополнительный риск образования скоплений (агрегаций) действующего вещества в объеме полученного порошка, вызванных длительным трением частиц и вибрацией. Изменения в размере частиц могут повлиять на биодоступность лекарственного препарата. Повышение температуры в процессе измельчения может увеличить вероятность химического распада действующего вещества или модификаций его кристаллической решетки, особенно в случае стероидов. Измельчение или модификация таблеток с замедленным высвобождением может привести к утрате их особых полезных свойств.

Модификация путем вскрытия капсул имеет преимущество по сравнению с измельчением таблеток, так как капсулы изначально содержат смесь действующего и вспомогательных веществ в виде порошка, пеллет, гранул. Как и измельчение таблеток, деление содержимого капсул на части (отдельные дозы) может быть выполнено путем визуального контроля в домашних условиях (однако в этом случае имеется высокий риск ошибки дозирования) или делением по массе пропорционально предназначенной для пациента дозе. Извлеченный из капсул порошок может быть диспергирован в напиток (пищу) для облегчения приема внутрь. ЛП с замедленным высвобождением, состоящие из частиц со специальным покрытием, упакованных в капсулы, обычно могут быть вскрыты и диспергированы в пищу или напиток. Содержимое капсул также может быть расфасовано в бумажные пакетики для порошков или капсулы меньшего размера.

Модификация путем диспергирования таблеток (капсул) в жидкости и получение доли (части) дозы действующего вещества несет потенциальные риски, связанные с ошибками дозирования вязких жидкостей по объему и потерями доли (части) дозы действующего вещества вследствие его гидролиза в водных средах. В некоторых случаях действующее вещество может полностью растворяться и из порошкообразной основы переходить в раствор. В таких случаях ошибка дозирования уменьшается, но сохраняется риск потери доли (части) дозы, связанный с процессами гидролиза.

Применяются и другие виды модификации: деления на части или изолирование части трансдермальных пластырей, модификация суппозиторий путем их деления (разрезания) на части, модификация инъекционных лекарственных форм путем изменения способа их введения на неинъекционный путь введения (например, пероральный).

Необходимо отметить, что любая модификация лекарственной формы изменяет ее фармацевтические характеристики, что подтверждено результатами клинических и биофармацевтических (фармацевтических) исследований. Поэтому важно проводить верификацию каждой модификации лекарственной формы в отношении потенциального воздействия на безопасность и эффективность готового лекарственного препарата для детей. В зависимости от типа модификации лекарственной формы ее верификация включает в себя следующие аспекты: согласие пациента; точность дозирования; совместимость с предлагаемым вспомогательным веществом (например, исследования стабильности лекарственных препаратов во время их применения); используемый объем или количество; исследование биодоступности или биоэквивалентности для сравнения модифицированной и немодифицированной лекарственных форм; любые риски для безопасности пациента, возникающие вследствие модификации лекарственной формы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Recommendation No. 23 of the Board of the Eurasian Economic Commission dated September 13, 2021 "On Guidelines for determining the possibility of using the dosage form of a medicinal product in pediatric practice or in relation to a separate group of the pediatric population in order to indicate relevant information in the general characteristics of the medicinal product and instructions for medical use."
2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition, Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 448 dated 08/25/2023. General Pharmacopoeia Article no. OFS.1.4.1.0043 "Selection of dosage forms for children".

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **www.recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подписанные подписи. Подписи должны быть переведены на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.



БЕЗОПАСНОСТЬ



ЭФФЕКТИВНОСТЬ



КОМПЛАЙНС

**Аэртал – сочетание высокой
эффективности и безопасности**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Запрещается применять во время беременности. На правах рекламы.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ И ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**