

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ И ИНФОРМАЦИОННО - АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2409-3750

Подписной индекс — 73834 «Российская пресса»
Св-во о рег. СМИ ПИ № ФС77-58577 от 14.07.2014 г.,
выд. Роскомнадзором
Периодичность — один раз в три месяца

Издатель и учредитель журнала:

ООО «Информационно-издательский центр
«Инновации и инвестиции»

Главный редактор:

Е.А. Беляева — доктор медицинских наук (Тула)

Редакционный совет:

председатель:

А.А. Хадарцев — доктор медицинских наук, профессор (Тула)

зам. председателя:

М.В. Белоцерковский — доктор медицинских наук, доцент (Санкт-Петербург)

члены совета:

Л.Г. Агасаров — доктор медицинских наук, профессор (Москва);
Ю.М. Атрошенко — доктор химических наук, профессор (Тула);
Т.Ю. Бабич — доктор медицинских наук, доцент (Симферополь);
В.Д. Бицоев — доктор медицинских наук, профессор (Москва);
С.А. Булгаков — доктор медицинских наук, профессор (Москва);
Б.Г. Валентинов — кандидат биологических наук, доцент (Тула);
Н.Н. Везикова — доктор медицинских наук, профессор (Петрозаводск);
А.З. Гусейнов — доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург);
М.Э. Дзодзикова — доктор биологических наук, профессор (Владикавказ);
В.Г. Зилов — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва);
Л.И. Каменев — кандидат медицинских наук, доцент (Тула);
В.Л. Малыгин — доктор медицинских наук, профессор (Москва);
Э.М. Наумова — доктор биологических наук, профессор (Тула);
И.О. Похоренко — доктор медицинских наук, доцент (Самара);
Т.А. Раскина — доктор медицинских наук, профессор (Кемерово);
Э.Ф. Степанова — доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск);
М.А. Филатов — доктор биологических наук, профессор (Сургут);
Н.А. Фудин — член-корр. РАН, доктор биологических наук, профессор (Москва);
М.А. Халилов — доктор медицинских наук, профессор (Орел);
А.С. Цогоев — доктор медицинских наук, профессор (Владикавказ);
Н.У. Чамсутдинов — доктор медицинских наук, профессор (Махачкала);
М.В. Черников — доктор медицинских наук, профессор (Пятигорск);

иностранные члены совета:

М. Taborsky (Чехия)
Weidond Pan (Китай)
Enrico Edinger (Германия)

Корректор: С.Л. Крутаярова

Верстка: В.А. Хохлова

Адрес издательства и редакции:

300024, г. Тула, ул. Невская, д. 11
E-mail: innov-invest@yandex.ru
Телефон/факс: (4872) 50-86-06
www.clinmedfarm.i-eu.ru

© ООО «Информационно-издательский центр
«Инновации и инвестиции»

Почтовый адрес: 300024, г. Тула, ул. Невская, д. 11
Подписано в печать 20.06.2017 г. Формат 60 × 90/8.
Цена договорная. Объем 8,5 п.л. Тираж 2000 экз.
Отпечатано в ООО «Аквариус», г. Тула, ул. Октябрьская, д. 81-а.

DOI 10.12737/ issn 2409-3750

Том 3, № 2 — 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

- Е.А. Беляева.
Ревматоидный артрит,
современные подходы к терапии. 2

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- С.А. Прилепа, В.И. Дашильнев, Р.Т. Макишева, Е.В. Медведева.
Опыт применения дапаглифлозина у пациентов
с сахарным диабетом типа 2 и неалкогольной
жировой болезнью печени 13

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- З.А. Аушева.
Пример поздней диагностики анкилозирующего
спондилита при поражении глаз 20
- К.С. Аргунова.
Дифференциальный диагноз ревматоидного
артрита и системной красной волчанки. 26

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Л.Г. Агасаров, Е.А. Беляева.
Частные вопросы антигомотоксической терапии . . 31
- А.А. Хадарцев, О.Н. Борисова.
Лечение эссенциальной артериальной
гипертензии методом фитотазерофореза. 34

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- С.В. Елисютина, В.В. Беляев.
Управление качеством медицинской помощи:
механизм оптимизации использования
медицинских ресурсов. 38

ДИСКУССИИ

- А.А. Хадарцев.
Слабые информационные воздействия
как средства гармонизации функционального
состояния организма 41

Статьи рецензируются.

Полная или частичная перепечатка материалов, опубликованных в журнале «Клиническая медицина и фармакология», допускается только с письменного разрешения редакции.

Точка зрения редакции не всегда совпадает с точкой зрения авторов публикуемых статей.

Ответственность за достоверность информации в рекламных объявлениях несут рекламодатели.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Е.А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

В лекции освещены методы медикаментозной и немедикаментозной терапии ревматоидного артрита. Обсуждается дифференцированный подход к выбору синтетических и генноинженерных биологических препаратов, показания к хирургическому лечению.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, метотрексат, глюкокортикостероиды, генноинженерные биологические препараты.

Успех лечения РА определяют раннее начало базисной терапии и мультидисциплинарный подход. В большинстве случаев РА можно лечить вне стационара. Основное место в лечении РА занимает медикаментозная терапия.

Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Основная стратегия лечения — жесткий контроль заболевания с адекватно быстрой сменой препаратов и режимов лечения при неэффективности назначенной терапии.

Какие препараты применяются для лечения ревматоидного артрита?

НПВП

НПВП, которые оказывают хороший симптоматический (анальгетический) эффект, но не влияют на прогрессирование деструкции суставов при РА, должны использоваться ограниченно. На фоне правильно подобранной базисной терапии у пациента, как правило, не возникает потребности в НПВП или эта потребность непостоянна и минимальна.

В России зарегистрировано 19 НПВП. Все они в зависимости от воздействия на изоформы фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) можно классифицировать следующим образом: неселективные в отношении ЦОГ-2, преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (селективность дозозависима: с увеличением дозы она почти полностью исчезает) и селективные препараты (таб.3).

При ревматоидном артрите НПВП должны использоваться в средних и высоких терапевтических дозах. Так, например, адекватные дозы для диклофенака — 150 мг в сутки, для кетопрофена — 200 мг в сутки, для теноксикама — 20 мг в сутки, для целекоксиба 400 мг в сутки, для эторикоксиба — 90 мг.

Таблица 3

Селективные и неселективные НПВП

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Диклофенак, ацеклофенак, индометацин, ибупрофен, пироксикам, напроксен, теноксикам, кетопрофен, декскетопрофен, кетопрофена лизиновая соль, кеторолак, амтолметил гуацил, ацетилсалициловая кислота
Препарат со сбалансированным воздействием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2	лорноксикам,
Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	эторикоксиб, целекоксиб

Инъекционные формы не следует использовать более 7–10 дней во избежание формирования внутримышечных инфильтратов и других осложнений.

Назначая НПВП необходимо помнить, что они могут вызывать осложнения:

- гастро- и энтеропатии (селективные НПВП реже и в меньшей степени);
- дестабилизацию артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (в меньшей степени напроксен; целекоксиб, низкие дозы ибупрофена до 1200 мг, кетопрофен)
- нефротоксическое воздействие;
- цитопению;
- бронхообструктивный синдром;
- повышать риск кровотечений после хирургических операций.

Предотвратить развитие осложнений от терапии НПВП позволяет оценка индивидуального риска осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

При очень высоком кардиоваскулярном риске (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, ХБП, СД 2 типа с поражением органов мишеней, ХСН 2 ФК и выше) **назначение НПВП не рекомендовано.**

При высоком (неосложненные формы ИБС и счет по шкале SCORE 5 % и более) и умеренном (АГ и счет по шкале SCORE 1–4 %) кардиоваскулярном риске **назначаются: напроксен; целекоксиб, низкие дозы ибупрофена до 1200 мг, кетопрофен.**

При высоком ЖКТ-риске (язвенный анамнез, кровотечения или перфорация в анамнезе, прием низких доз аспирина, антитромботических средств или антикоагулянтов) **назначаются целекоксиб или эторикоксиб плюс ингибиторы протонной помпы** (предпочтение отдается эзомепразолу).

При умеренном ЖКТ-риске (возраст старше 65 лет, диспепсия, курение, прием ГКС, инфицированность *H. pylori*) **рекомендованы селективные НПВП (эторикоксиб, целекоксиб) или неселективные НПВП плюс ингибиторы протонной помпы.**

При низком кардиоваскулярном и ЖКТ-риске **возможно назначение любых НПВП.**

Глюкокортикостероиды

Лечение ГКС (низкие/средние дозы) рекомендуются в комбинации с БПВП в качестве компонента комбинированной терапии РА, для купирования обострения до развития эффекта БПВП (bridge-терапия) или в виде монотерапии при неэффективности (или невозможности) назначения БПВП и ГИБП.

Эффект от применения ГКС при РА наступает уже на первые сутки лечения, эти препараты являются сильнейшими противовоспалительными средствами с выраженным иммуносупрессивным и антидеструктивным действием.

В терапии РА традиционно используются низкие дозы 5–7,5– максимум 10 мг преднизолона в сутки (при системном применении). При особых формах РА — болезни Стилла и болезни Фелти доза преднизолона может достигать 30–40 мг в сутки, а в отдельных случаях может быть увеличена до 60 мг в сутки. Продолжительность лечения ГКС часто ограничивается 1,5–2 месяцами, затем доза постепенно снижается на ¼ таблетки в 7–10 дней по возможности до полной отмены. Быстрое снижение дозы ГКС может привести к возвращению симптомов. В отдельных случаях пациент может получать длительно минимальную

поддерживающую дозу ГКС или в редких случаях находиться на монотерапии ГКС (например, пациенты старческого возраста с непереносимостью БПВП).

Внутрисуставное введение ГКС показано пациентам с резистентным к системной терапии артритом одного или нескольких суставов. Для внутрисуставного введения часто используются такие препараты как дипроспан, кеналог, депо-медрол. Предпочтение отдается препарату дипроспан.

Дипроспан (бетаметазон) — комплекс, состоящий из динатрия фосфата 2 мг и дипропионата 5 мг в 1 мл. Уникален по своим свойствам, так как динатрия фосфат обладает быстрым (действие через 1–3 ч после введения), а дипропионат — пролонгированным (до 4–6 недель) эффектом. Препарат предназначен не только для внутрисуставного, но и безопасен при периартикулярном введении. Не вызывает развития местных дегенеративных реакций, его использование предпочтительно при тендинитах, энтезитах, туннельных синдромах. Не дает реакции микрокристаллизации и не является причиной микрокристаллического воспаления в суставе (напоминающего острый подагрический артрит) в связи с особенностями лекарственной формы: низкой концентрацией кристаллов, малыми их размерами и округлой формой. Благодаря своим особым свойствам является препаратом выбора в большинстве клинических ситуаций в артрологии. В крупные суставы вводится 1 мл (коленные, плечевые), в средние 0,5 мл (голеностопные, локтевые, лучезапястные), в мелкие 0,2 мл. Может назначаться не только однократно, но и повторно. Интервал между введениями — 3–4 недели. В один сустав введение ГКС допустимо не более 3-х раз в год.

Контроль терапии ГКС необходимо осуществлять с учетом их побочных эффектов. Обязателен контроль артериального давления (возможна гипертония), содержания глюкозы в сыворотке крови (может развиваться нарушение толерантности к углеводам или стероидный сахарный диабет). На фоне приема ГКС возможно нарушение костного метаболизма с развитием стероидного остеопороза и повышение риска инфекционных заболеваний.

Базисные противовоспалительные препараты

Терапия БПВП должна проводиться всем без исключения пациентам с РА и назначаться как можно раньше (в пределах 3–6 мес. от момента развития симптомов болезни).

БПВП подразделяются на синтетические (все ранее известные: метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин, азатиоприн, Д-пеницилламин, циклоспорин А, соли золота, хлорамбуцил) и таргетные, т.е. направленные на конкретное звено патогенеза заболевания (тофацитиниб).

Метотрексат — является антиметаболитом, подавляющим дигидрофолатредуктазу, участвующую в синтезе ДНК. Считается «золотым стандартом» в лечении РА. Может назначаться как препарат первой линии в монотерапии или в составе комбинированной терапии. Начальная доза составляет 10–15 мг в неделю. В дальнейшем возможно ежемесячное увеличение дозы на 5 мг до максимальной 25–30 мг в неделю. Наилучшей переносимостью и высокой эффективностью отличаются парентеральные формы, в частности методжект и метортрит, для удобства больного расфасованные в однодозовые дозированные шприцы предназначенные для подкожного введения. Для предотвращения побочных реакций необходим прием фолиевой кислоты 1–3 мкг в сутки в дни, когда больной не получает метотрексат. Контроль лечения в начале и после увеличения дозы должен проводиться раз в 4 недели, а затем раз в 12 недель с обязательным мониторингом общего анализа крови и мочи, АСТ, АЛТ, креатинина. При инфекциях (пневмония, грипп, раневая инфекция и др.) метотрексат должен быть отменен и возобновлен сразу же после выздоровления.

Поскольку препарат метаболизируется в печени и выводится через почки абсолютными противопоказаниями к его назначению являются алкоголизм, поражение печени с функциональной недостаточностью, тяжелая почечная недостаточность. Также препарат не должен назначаться при стойкой цитопении, активном инфекционном процессе, злокачественных новообразованиях, тяжелом поражении легких с выраженной дыхательной недостаточностью. Он абсолютно противопоказан беременным и при планировании беременности в связи с его тератогенным действием.

При недостаточной эффективности монотерапии возможна двухкомпонентная терапия с участием метотрексата: метотрексат+ сульфасалазин или метотрексат+ гидроксихлорохин или метотрексат+ лефлуномид (такая комбинация требует особого врачебного контроля из-за возможной суммации нежелательных реакций).

При резистентных к лечению формам РА рекомендуется трехкомпонентная схема лечения:

метотрексат+сульфасалазин+гидроксихлорохин по данным некоторых авторов по эффективности сопоставимая с комбинацией метотрексата с этанерцептом.

Лефлуномид — цитостатический препарат, дериват изоксазола, может назначаться как в дебюте, так и при большой длительности заболевания. Предполагается, что он избирательно действует на активированные Т-клетки, угнетает аутоиммунный ответ и соответственно продукцию провоспалительных цитокинов. Обычно применяется в том случае, если есть непереносимость метотрексата. Побочные эффекты (наиболее частые: тошнота, диарея, кожный зуд, выпадение волос) встречаются преимущественно у пожилых пациентов в первые 3 месяца лечения. Транзиторное повышение печеночных ферментов или снижение лейкоцитов купируется самостоятельно. Суточная доза составляет 20 мг, при невысокой активности заболевания она может уменьшаться вдвое: 10 мг. Эффект развивается через 4 недели от начала применения препарата. Лефлуномид может назначаться в комбинированной терапии с метотрексатом.

Сульфасалазин — конъюгат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, нерастворим в воде и поэтому практически не всасывается в желудке, расщепляется в толстой кишке с участием бактерий. Механизм его противовоспалительного эффекта до конца не ясен. Эффективная суточная доза 2 г. Во избежание риска развития диспепсических явлений рекомендуется постепенное наращивание дозы: 1-я неделя — 0,5 г, 2-я неделя — 0,5 гх2раза, 3-я неделя 0,5 г утром и 1,0 г вечером и с 4-й недели 1 гх2 раза в сутки. Максимальная доза 3 г в сутки. Эффект развивается примерно через 4 месяца.

Обычно хорошо переносится, но иногда может вызывать тошноту, тогда доза может быть уменьшена до 1500 мг в сутки (меньшая доза при РА неэффективна).

Иногда у больных могут развиваться такие побочные эффекты как головная боль, головокружение, кожная сыпь, повышение трансаминаз. Вопрос о продолжении терапии решается индивидуально.

Азатиоприн — антиметаболит, антагонист пурина. Получен путем включения в молекулу 6-меркаптопурина имидазольного кольца. Метаболизируется в эритроцитах и печени, выводится почками. Вызывает периферическую Т- и В-лимфопению. Начинают лечение с дозы 50 мг в сутки, затем возможно ее увеличение до 1–3 мг/кг/сут. Эффект развивается через

4–6 месяцев. Частая нежелательная реакция — цитопения. При РА менее эффективен, чем другие препараты.

Циклоспорин А — выделен из штаммов грибов, обладает выраженной иммуносупрессивной активностью, селективно ингибирует CD4+ Т-лимфоциты и подавляет продукцию провоспалительных цитокинов. Терапевтические дозы — от 1 до 5 мг/кг, начальная доза 50 мг/сут. При прохождении через почки. Индуцирует вазоконстрикцию, поэтому при лечении требуется контроль АД и креатинина. Увеличение дозы возможно только при стабильном АД и нормальных значениях креатинина. Поэтому не всегда можно достичь терапевтических доз препарата. Противопоказаниями к применению служат: неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические заболевания, почечная и печеночная недостаточность. Препарат должен с осторожностью назначаться лицам старше 65 лет, при артериальной гипертензии, иммунодефицитных состояниях, ожирении.

Увеличение токсичности препарата возможно при совместном применении с макролидными антибиотиками, противогрибковыми препаратами, антагонистами кальция.

Циклофосфамид — используется преимущественно при системных формах РА. Обычно назначается в/м 200 мг 1 раз в неделю либо в составе комбинированной пульс-терапии (метипред 1000 мг № 3 ежедневно и во второй день введения циклофосфамид 400 или 800 или 1000 мг однократно). При длительном применении возможно развитие геморрагического цистита или карциномы мочевого пузыря, так как препарат выводится почками в виде метаболитов и в неизменном виде. Может вступать в нежелательные взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Хлорамбуцил — подавляет функцию Т- и В-лимфоцитов, эффект развивается через 6–8 недель от начала лечения, в настоящее время используется редко. Терапевтическая доза — 1–2 мг/кг/сут. Может вызывать рецидивирующую лейко- и тромбоцитопению, требуется еженедельное мониторирование общего анализа крови.

Аминохинолиновые препараты — хлорохин и гидроксихлорохин синтезированы как антималярийные средства. Применяются в виде монотерапии при низкой активности РА и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза или при умеренной и высокой активности в составе комбинированной терапии с другими

БПВП. Терапевтическая доза гидроксихлорохина для взрослого с массой тела более 65 кг 400 мг в сутки, разделенные на два приема. При применении препарата необходим осмотр окулиста раз в 6 мес. Из-за возможности побочных реакций со стороны глаз: неясное зрение, фотофобия, проблемы аккомодации, поражение сетчатки.

Гидроксихлорохин может применяться при беременности.

Соли золота — одни из старейших препаратов для лечения РА. Парентеральная форма — ауриотиомалат натрия (дозы 10, 20 и 50 мг с содержанием металлического золота соответственно 5, 10 и 25 мг вводятся один раз в неделю), форма для перорального применения — ауранофин (3 мг в таблетке, суточная доза 6 мг). Пероральный препарат часто вызывает спастические боли в животе и диарею. Эффект проявляется через 3–6 месяцев, кумулирующее действие сохраняется в течение многих месяцев после отмены препарата. После достижения дозы металлического золота 700–800 мг разовая дозировка снижается либо увеличивается интервал между введениями.

Несмотря на высокую эффективность, препараты золота применяются нечасто из-за развития аллергических и вазомоторных реакций при введении и необходимости регулярного лабораторного контроля лечения (общий анализ крови и мочи еженедельно, трансаминазы и креатинин раз в 3 недели) во избежание развития осложнений: «золотая почка» с высокой протеинурией, «золотое легкое» с развитием дыхательной недостаточности и др.

Д-пеницилламин — получают при контролируемом гидролизе пенициллина. Это аминокислота, являющаяся аналогом цистеина. Механизм действия его связан с подавлением активности Т-лимфоцитов, нарушением образования иммунных комплексов, подавлением активности фибробластов, увеличением содержания водорастворимого коллагена и подавлением активности витамина В6.

Дозы препарата при РА 150–600 мг в сутки. Лечение начинают с минимальной дозы 150 или 250 мг. Прием пищи резко снижает биодоступность препарата, потому что он обладает хелатирующими свойствами в отношении тяжелых металлов (медь, цинк, золото, ртуть). Аскорбиновая кислота приводит к его инактивации. При приеме препарата возможно нарушение вкуса.

Такие побочные эффекты как миастенический синдром, в дебюте проявляющийся дипло-

пией и птозом век, цитопения, нефропатия служат причиной отмены препарата.

Эффект развивается к 4–6 месяцу от начала лечения, эффективность Д-пенициллина при РА невелика.

Тофацитиниб — блокирует передачу сигнала от молекулы цитокина к ядру клетки за счет подавления активности янус-киназ. Рекомендованная доза 5 мг два раза в день. Может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и другими БПВП.

Общие принципы назначения БПВП

- как можно более раннее назначение, сразу же после установления диагноза
- применение на протяжении всего периода болезни с возможной коррекцией дозы, сменой или комбинациями препаратов
- регулярный контроль вероятных нежелательных реакций
- регулярный контроль активности заболевания для оценки эффективности лечения и своевременной коррекции проводимой терапии

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по применению метотрексата

Метотрексат (МТ) — препарат «первой линии» лечения РА с доказанной эффективностью и безопасностью.

Перед назначением МТ следует оценить факторы риска нежелательных реакций (НР) (прием алкоголя), исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С) провести рентгенографическое исследование грудной клетки; следует проинформировать пациентов о достоинствах терапии и возможных нежелательных реакциях (НР).

Лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/неделю с увеличением по 5 мг каждые 2–4 недели до 20–30 мг/неделя в зависимости от эффективности и переносимости

При недостаточной эффективности и переносимости (не тяжелые НР) перорального МТ, целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы препарата.

На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5 мг фолиевой кислоты в неделю.

В начале лечения или при увеличении дозы МТ, определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 месяца до достижения стабиль-

ной дозы МТ, затем — каждые 3 месяца; клиническую оценку НР и факторов риска следует проводить во время каждого визита пациентов.

Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ > 3 верхней границы нормы (ВГН); возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН, следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН после отмены МТ, следует провести соответствующие диагностические процедуры.

При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для назначения МТ, следует назначить лефлуномид, сульфасалазин.

У пациентов с ранним РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза, высокую активностью заболевания, и резистентных к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП — лефлуномидом (ЛЕФ), сульфасалазином и гидроксихлорохином.

Комбинированную терапию МТ и ЛЕФ следует проводить с осторожностью из-за высокого риска развития НР (гастроэнтерологические и печеночные); комбинированная терапия МТ и ЛЕФ не имеет преимуществ перед комбинированной терапией МТ и другими стандартными БПВП.

В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 месяца), «подбирать» схему лечения в зависимости от активности заболевания; действие БПВП и ГИБП на прогрессирование деструкции суставов следует оценивать каждые 6–12 месяцев при раннем РА и каждые 12 месяцев при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, независимо от ее клинической эффективности.

Генноинженерная биологическая терапия

Принцип действия биологической терапии: имитация собственных физиологических реакций организма по подавлению воспаления.

Первыми биологическими препаратами стали ингибиторы ФНО-альфа, так как выяснилось, что подавление этого цитокина тормозит выработку других провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и тем самым уменьшает проявления воспаления и деструкции суставов.

Главные инструменты биологической терапии — антитела. Сначала они были химерными (состояли на $\frac{3}{4}$ из мышиноного и $\frac{1}{4}$ из человеческого белка), а затем стали состоять из человеческого белка более, чем на 90 %.

К генноинженерным биологическим препаратам (ГИБП), применяемым при РА, относятся

Ингибиторы ФНО-альфа:

Моноклональные АТ:

Химерные:

инфликсимаб (ремикейд),

Вводится внутривенно, возможно варьирование дозировки. Могут отмечаться инфузионные реакции, инфекционные осложнения, в том числе туберкулез. Эффективен в отношении васкулита и увеита. При длительном применении возможно снижение эффекта вследствие иммуногенности (появление АТ к препарату). Период полувыведения 8–11 дней.

Человеческие:

адалimumаб (хумира) — 40 мг в 2 недели подкожно,

Хорошо переносится. Эффект реализуется уже в первую неделю применения. Период полувыведения 14 дней. Повышает риск инфекций, некожных злокачественных опухолей и демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Более эффективен в комбинации с метотрексатом.

голимумаб (симпони) — 50 мг в 4 недели подкожно,

Имеет самый удобный режим введения — раз в месяц. Период полувыведения — 7–20 дней. Имеет те же класс-специфические нежелательные эффекты, что и другие ингибиторы ФНО.

цертолизумаба пэгол (симзия).

Пегилированный Fab-фрагмент гуманизированных моноклональных АТ к ФНО-альфа, содержит фрагменты полиэтиленгликоля. Его уникальной характеристикой является сниженная проходимость через плацентарный барьер. Обладает хорошей переносимостью. Может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Период полувыведения — 14 дней.

Рекомбинантный человеческий рецептор ФНО-альфа

Этанерцепт (энбрел) 50 мг в неделю подкожно

Представляет собой гибридную молекулу с низкой иммуногенностью. Обладает хорошей переносимостью. Вероятность возникновения туберкулеза при его применении ниже, чем при использовании других ингибиторов ФНО. Можно применять у больных с гепатитом С. Малоэф-

фективен в отношении васкулита и увеита. Период полувыведения 2,8 дня.

Ингибитор ко-стимуляции Т-клеток:

Абатацепт (оренсия) 10 мг/кг в 0,2,4 неделю, затем каждые 4 недели, внутривенно капельно или подкожно

Применяется для лечения взрослых, при неадекватной реакции на другие ГИБП. Период полувыведения 13 дней. Максимальный эффект наступает к третьему месяцу применения.

Ингибитор рецепторов ИЛ-6

Тоцилизумаб (актемра) — 4 мг/кг каждые 4 недели, затем увеличение до 8 мг/кг, внутривенно капельно

Показан больным с предшествующей неэффективностью других ГИБП. Его уникальная особенность — быстрый эффект (через 14 дней). Имеет хорошую переносимость, эффективно подавляет деструкцию суставов. Дополнительные показания для назначения препарата: высокий стойкий уровень СРБ (более 100 мг/л), тяжелая анемия хронического воспаления, амилоидоз. Может вызывать нарушение функции печени, гиперхолестеринемию и переходящую нейтропению. Период полувыведения 11–13 дней.

Анти-В-клеточный препарат

Ритуксимаб (мабтера) — двукратное введение по 1000 мг или 500 мг дважды с интервалом в 2 недели, внутривенно капельно

Представляет собой химерные моноклональные АТ к антигену CD20 на поверхности зрелых В-лимфоцитов. Применяется у больных с неэффективностью метотрексата и других БПВП, а также ингибиторов ФНО. Может применяться как препарат первого ряда при наличии указаний в анамнезе на лимфому, демиелинизирующее заболевание, латентный туберкулез. У больных, серопозитивных по РФ и АЦЦП препарат может быть более эффективен, чем у серонегативных. Период полувыведения 40–400 часов.

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по применению ГИБП:

Применение ГИБП рекомендуется при недостаточной эффективности (умеренная/высокая активность заболевания), монотерапии метотрексатом или комбинированной терапии метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами, которые должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 -х месяцев. Препаратами выбора являются ингибиторы ФНО-а.

Для лечения РА используются генно-инженерные биологические препараты — ГИБП, к которым относятся ингибиторы ФНО-а (инфликсимаб — ИНФ, адалимумаб — АДА, этанерцепт — ЭТЦ, цертолизумаба пегол — ЦТЗ, голимумаб — ГЛМ), анти- В клеточный препарат — ритуксимаб (РТМ), блокатор ко-стимуляции Т — лимфоцитов — абатацепт (АБЦ) и блокатор рецепторов интерлейкина 6 — тоцилизумаб (ТЦЗ).

Для увеличения эффективности терапии и снижения иммуногенности ряда препаратов, ГИБП целесообразно сочетать с применением МТ.

У пациентов с непереносимостью МТ возможно проведение монотерапии ингибиторами ФНО-а (АДА, ЭТЦ, ЦЗП), блокатором ИЛ-6 (ТЦЗ) или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП.

При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО-а целесообразно назначение ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ), другого ингибитора ФНО-а или МТ (у пациентов, не получавших МТ).

При недостаточной эффективности 2-х ингибиторов ФНО-а следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ).

У пациентов, резистентных к стандартным БПВП, в качестве первого ГИБП возможно назначение АБЦ, ТЦЗ или РТМ, которые не отличаются по эффективности и безопасности от ингибиторов ФНО-а.

РТМ целесообразно назначать пациентам РА, серопозитивным по РФ и/или АЦЦП, имеющих внесуставные проявления РА или сочетание с другими аутоиммунными нарушениями, либо имеющими противопоказания для назначения ингибиторов ФНО-а; для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ через 6 месяцев после предыдущего курса.

У пациентов, резистентных к АБЦ, РТМ или ТЦЗ возможны следующие терапевтические решения: назначение любого ранее не применявшегося ГИБП или БПВП; применение новых противоревматических препаратов. В случаях множественной лекарственной резистентности может обсуждаться комбинированная терапия РТМ и ингибиторами ФНО-а, поскольку данные РКИ свидетельствуют об эффективности и приемлемой токсичности комбинированной терапии РТМ (в низких дозах) и ингибиторов ФНО-а (ЭТЦ и АДА).

При достижении стойкой ремиссии продолжительностью не менее 6 месяцев может

быть рекомендована постепенная отмена НПВП и затем ГК (с соблюдением существующих рекомендаций по титрованию дозы). После отмены ГК и НПВП возможно постепенное тщательно контролируемое прекращение лечения ГИБП. При сохранении стабильной ремиссии как совместное решение ревматолога и пациента возможно снижение дозы и постепенная отмена БПВП. В случае недостаточной стабильности ремиссии БПВП назначаются неопределенно долго, в том числе пожизненно.

Информация, которой необходимо владеть при назначении больному препаратов ГИБТ:

- ГИБП обладают мощным целенаправленным и избирательным противовоспалительным эффектом;
- основное показание для их назначения — частичная или полная резистентность к традиционной терапии;
- в некоторых случаях применение ингибиторов ФНО приводит к клиническому улучшению при сохранении лабораторной активности болезни;
- применение ритуксимаба может вызывать стойкую гипогаммаглобулинемию и риск фатальных легочных инфекций;
- эффект от применения ГИБП значительно лучше при совместном использовании метотрексата;
- все ГИБП являются иммуносупрессивными, а значит, повышают риск инфекций и онкологических заболеваний;
- пациенты, получавшие в течение последних 5 лет лечение от солидных опухолей, лимфопролиферативных заболеваний, меланомы могут начинать лечение ритуксимабом;
- всем пациентам перед началом лечения ГИБП необходимо проводить скрининг на латентную туберкулезную инфекцию независимо от наличия или отсутствия у них факторов риска (реакция Манту, у вакцинированных БЦЖ — квантифероновый тест, рентгенография легких);
- не показано назначение ГИБП пациентам с ХСН III и IV ФК по NYHA и фракцию сердечного выброса 50 % и менее;
- этанерцепт в меньшей степени повышает риск туберкулеза и оппортунистических инфекций (листериоза, гистоплазмоза, кокцидиомикоза), чем инфликсимаб и адалимумаб;

- использование живых вакцин (против полиомиелита, бешенства, ветряной оспы) при проведении ГИБТ противопоказано;
- инфузионные реакции чаще встречаются при применении химерных антител (инфликсимаб);
- улучшение при применении ГИБТ развивается вне зависимости от длительности, степени тяжести и активности заболевания;
- эти препараты не должны назначаться при беременности, опухолевых заболеваниях и сепсисе.

Немедикаментозные методы

Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела.

Курение и ожирение — факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения БПВП и ингибиторов ФНО- α , увеличения летальности, в том числе кардиоваскулярной.

Питание при ревматоидном артрите

Диета больных с РА должна быть богата витамином С, Е, антиоксидантами, а значит — включать большое количество свежих овощей и фруктов. Это объясняется тем, что подавление активных форм кислорода, выделяемых моноцитами, макрофагами и гранулоцитами для активации медиаторов воспаления, способствует уменьшению воспалительной активности. Рекомендуется ограничение красного мяса и включение в повседневный рацион рыбы и оливкового масла холодного отжима, а также использование в качестве пищевой добавки рыбьего жира. Это связано с тем, что омега3-полиненасыщенные жирные кислоты могут уменьшать интенсивность воспалительных реакций в организме, поскольку они конкурируют с арахидоновой кислотой за ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Оливковое масло содержит олеиновую кислоту, которая метаболизируясь, начинает походить на омега3-полиненасыщенные жирные кислоты рыбьего жира. Также омега3-жирные кислоты содержатся в льняном семени, льняном, рапсовом, подсолнечном масле. Также рекомендовано употребление в пищу орехов макадамия, лесных, миндальных, кешью, арахиса и фисташек.

Из приправ противовоспалительной активностью обладает куркума.

Антивоспалительной активностью обладают также полифенолы растений, их подразделяют на четыре группы: флавоноиды, лигнаны, стильбены и фенольные кислоты. К источникам их наряду с овощами и фруктами относятся чай, красное вино, соевые продукты, гречиха.

Лечебная физкультура

Лечебную физическую (ЛФ) культуру при РА назначают с учетом клинического течения заболевания (стадия, форма, функциональное состояние опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем), возраста, пола, уровня физического развития.

Задачами ЛФ при РА являются: увеличение амплитуды движений в пораженных суставах, увеличение общей двигательной активности больных, коррекция двигательных стереотипов, подготовка больного к самообслуживанию и тренировка в ходьбе.

Помимо статических, больным рекомендуются динамические дыхательные упражнения, активно-пассивные и активные движения в пораженных суставах в последовательности:

- расслабление мышц,
- раскачивания,
- махи,
- свободные динамические движения и изометрические напряжения мышц,
- упражнения со снарядами.

После каждого движения — расслабление работавших мышц. В одном и том же суставе движения выполняются многократно до достижения максимальной, безболезненной амплитуды. Затем аналогичная работа проводится с другими суставами. Через 3–5 мин повторяются движения в одном и том же суставе в чередовании с релаксацией мышц и дыхательными упражнениями.

Лечебные положения используются с целью коррекции нарушенных движений.

Функционально-выгодные положения при лечении РА (по А.А. Леперскому):

1. При поражении суставов шейного отдела позвоночника И.п. — сидя: голова несколько откинута назад, подбородок приподнят на 2,5–3 см (линия, соединяющая угол глаза и козелок уха, в норме располагаются горизонтально).

2. При поражении суставов верхних конечностей И.п. — лежа, сидя: плечевой сустав — отведение до 30°, локтевой сустав — сгибание до 90–105° (второй вариант — разгибание до 180°), положение предплечья — среднее между пронацией и супинацией, лучезапястный сустав — разгибание до 170°, отведение в сторону

лучевой кости до 30°, пястно-фаланговые суставы — сгибание до 135°, межфаланговые суставы — сгибание до 135° (кисть захватывает теннисный мяч).

3. При поражении суставов нижних конечностей И.п. — лежа на спине: тазобедренный сустав—разгибание до 180°, отведение до 15–25°, ротация кнаружи — 35–45°; коленный сустав — разгибание до 180°, голеностопный сустав — разгибание до 90° (не допускать парусного или вальгусного положения стопы). И.п. — лежа на животе: тазобедренный сустав — разгибание до 180°, отведение до 15–25°, ротация кнаружи на 10–15°: коленный сустав — разгибание до 180°.

При РА наблюдается напряжение мышц, производящих сгибание и приведение, и снижение тонуса в мышцах, разгибающих и отводящих конечность. Поэтому при выполнении упражнений особое внимание уделяется разгибанию и отведению конечностей. В комплексе упражнений в этом периоде используются упражнения, носящие прикладной характер, помогающие самообслуживанию. Например, противопоставление большого пальца; сжимание пальцев в кулак; сгибание руки в локтевом суставе, больной должен научиться доставать пальцами плечевой сустав, подбородок, нос, лоб, затылок, заводит руку за спину и т.д. При наличии ульнарной девиации рекомендуются упражнения с отведением кисти в лучевую сторону и специальные положения: рука, согнутая в локтевом суставе примерно под углом 90°, опираясь локтевым краем ладони, лежит на столе или бедра, или в положении сидя больной опирается ладонями (пальцы обращены внутрь) о бедра, максимально разводя локти в стороны. Такие или подобные им положения рекомендуются пациентам во время отдыха, чтения, просмотра передач по телевидению и т.д. В подостром периоде заболевания начинают постепенно использовать упражнения с предметами и на снарядах (например, гимнастическая стенка), тренировку в ходьбе по лестнице.

Наблюдение больных ревматоидным артритом

Пациенты с РА осматриваются ревматологом не менее 2-х раз в год, с системными проявлениями РА — 1 раз в 3 месяца, другими специалистами (офтальмологом, стоматологом, неврологом) — 2 раза в год или по показаниям. Общеклиническое исследование крови и мочи выполняется 4 раза в год, при первичном назна-

чении базисной терапии — клинический анализ крови и мочи 1 раз в месяц. Биохимическое и иммунологическое исследование крови (СРБ, фибриноген, АЛТ, АСТ, креатинин, железо, ревматоидный фактор, ЦИК и др.) — 2 раза в год, АЦЦП или АМСV при первичном обращении, рентгенография суставов — 1–2 раза в год, рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год. При постоянном приеме НПВП и/или ГКС проводится эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 6 месяцев. В процессе наблюдения каждые 12 месяцев на диспансерного больного заполняется этапный эпикриз, где отражаются следующие данные:

- диагноз больного;
- клинико-рентгенологическая динамика заболевания, число обострений за прошедший год и количество дней нетрудоспособности;
- проводимая медикаментозная терапия и ее эффективность;
- санаторно-курортное лечение.

Экстракорпоральные методы лечения

Плазмаферез — используется при высокой активности заболевания и системности процесса. Обычно проводятся 3–4 процедуры с интервалом 2–3 дня. Механизм лечебного действия плазмафереза при РА связан с удалением цитокинов, аутоантител, ЦИК, нарушением образования комплексов антиген-антитело, удалением избытка продуктов метаболизма, восстановлением внутриклеточных процессов и клеточной мембраны. Применение плазмафереза у больных РА способствует лучшей переносимости и повышению эффективности базисной терапии, вызывает быстрый положительный эффект при наличии ревматоидного васкулита. Возможно применение плазмафереза в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфаном при тяжелом системном процессе и/или васкулите.

После проведения плазмафереза через некоторое время возможно возникновение синдрома «рикошета» — обострение симптомов заболевания. Во избежание подобного осложнения целесообразно введение невысоких доз ГКС (150–250 мг) после процедуры плазмафереза.

Хирургические методы лечения

Артропластика — создание нового сустава на основе разрушенного. Часто этой операции подвергается локтевой сустав

Эндопротезирование суставов при ревматоидном артрите.

Целью хирургического лечения является расширение двигательной активности, избавление от боли, улучшение качества жизни пациентов.

В предоперационном периоде необходимо максимальное снижение активности ревматоидного артрита, санация очагов инфекции, компенсация хронических заболеваний.

Для предупреждения перипротезных переломов, ассоциированных с остеопорозом, необходимо длительный предоперационный прием препаратов кальция и витамина D.

Применение глюкокортикоидов должно быть минимизировано (менее 10 мг преднизолона в сутки), а метотрексат необходимо продолжать применять, перейдя за 3 месяца до планируемой операции на парентеральный путь введения.

НПВС, в том числе низкие дозы аспирина, необходимо отменять за 7–10 дней до операции, если нет высокого кардио-васкулярного риска (в этом случае вопрос решается индивидуально).

Всем пациентам перед операцией и в послеоперационном периоде проводится УЗДГ вен нижних конечностей для предупреждения тромбозов и тромбоемболий. В послеоперационном периоде необходимо эластическое бинтование конечностей или ношение специального трикотажа. В первые дни после эндопротезирования применяются низкомолекулярные гепарины, а затем пероральные антитромботические средства: ривароксабан (Ксарелто) 10 мг в день или дабигатран (Прадакса) 220 мг в сутки или 150 мг в сутки (у лиц старше 75 лет), продолжительность лечения не менее 35 дней.

Рекомендации Ассоциации Ревматологов России:

Ингибиторы ФНО-а

Операцию следует планировать, пропустив 1 введение ингибиторов ФНО-а: через 4 недели после последней инфузии инфликсимаба, через 2 недели после введения адалимумаба, этанерцепта, цертолизумаба-пэгол, голимумаба. Возобновить терапию через 4 недели после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствии признаков инфекции

Ритуксимаб

Данные рандомизированных клинических исследований отсутствуют. Проведение операции возможно через 6 месяцев после введения ритуксимаба. Повторный курс при необходимости проводить через 4 недели после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствии признаков инфекции.

Тоцилизумаб

Эндопротезирование суставов следует планировать через 14 дней после последней инфузии тоцилизумаба. Возобновить терапию сразу после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствии признаков инфекции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Внутренние болезни по Дэвидсону. Ревматология, нефрология.; пер. с англ. Под ред. Н.А. Мухина. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. — 240 с.
2. Рациональная терапия ревматоидного артрита/ Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. — М.: Миклош, 2010 — 224 с.
3. Офтальмопатология при общих заболеваниях: руководство/Х.П. Тахчиди и др., — М.:Литтерра, 2009. — 240 с.: ил.
4. Секреты ревматологии/пер. с англ. — М. — СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский диалект», 1999. — 768 с., ил.
5. Детская ревматология. Атлас/под редакцией А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. — М.: Союз педиатров России, 2009. — 248 с., ил.
6. Насонов Е.Л. Клиника и иммунопатология ревматических болезней. Справочное пособие. — М., 1994. — 261 с.
7. Клиническая ревматология: Пер. с англ./под. ред. Х. Каррея. — М.: Медицина, 1990. — 448 с.: ил.
8. Ревматоидный артрит. Федеральные клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России, 2013. — 18 с.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Рекомендации по лечению ревматоидного артрита. — 14 с.
10. Смирнов. А. В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2016. — 104 с. — 152 ил.
11. Лапин С.В., Тоголян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний: пособие для врачей. — СПб.: Человек, 2006. — 128 с.
12. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход./Кевин Пайл, Ли Кеннеди; пер. с англ. Под ред. Н.А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 368 с.
13. Ревматические заболевания. В 3 т. Т II. Заболевания костей и суставов: руководство/ под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Крофффорд, Пейшенс Х.Уайт; пер. с англ. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 520 с., ил.
14. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей)/под ред. В.И. Мазурова. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2001. — 416 с.
15. Ивашкин В.Т., Султанов В.К. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение. — М. Литтерра, 2005. — 544 с.

16. Биологическая терапия в ревматологии./ Сигидин Я.А., Лукина Г.В. — 3-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2015. — 336 с.: ил.
17. Лечение ревматических заболеваний. Под редакцией Я.А. Сигидина. — Москва, 2005. — 239 с.
18. Клинические рекомендации. Рациональное применение НПВП в клинической практике: ИМА-ПРЕСС, 2015. — 36 с.
19. Ревматоидный артрит. М.Брей. Перевод И.В. Ющенко/Под ред. Насонова Е.Л., Олюнина Ю.А. — М., «Группа РЕМЕДИУМ», 2016. — 88 с.
20. Рациональная терапия ревматоидного артрита/ Насонов. Е.Л., Чичасова Н.В. — М., Миклош, 2010. — 224 с.
21. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чиклич А.С., Лашина Н.Ю. Синхронная программная интенсивная терапия больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология, 2000. Т. 1, № 1, с. 49–53.
22. Макарова И.Н. Лечебная физкультура при ревматоидном артрите. Источник: <http://medbe.ru/materials/lechebnaya-fizkultura/lechebnaya-fizkultura-pri-revmatoidnom-artrite-rezhimy/> © medbe.ru
23. В.Н. Амирджанова Клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей.

RHEUMATOID ARTHRITIS, MODERN APPROACHES TO THERAPY

E.A. BELYAEVA

The lecture covers the methods of medicamentous and non-medicamentous therapy of rheumatoid arthritis. A differentiated approach to the selection of synthetic and genetically engineered biological preparations, indications for surgical treatment.

Keywords: *rheumatoid arthritis, treatment, methotrexate, glucocorticosteroids, genetically engineered biological preparations.*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

С.А. ПРИЛЕПА¹, В.И. ДАИЛЬНЕВ¹, Р.Т. МАКИШЕВА², Е.В. МЕДВЕДЕВА¹

¹ Тульская областная клиническая больница им. Л.Н. Толстого, Тула

² Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Сахарный диабет 2 типа — широко распространенное быстро прогрессирующее заболевание, характеризующееся развитием сосудистых изменений, приводящих к снижению качества жизни пациентов, к инвалидизации и повышению смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет 2 типа часто возникает в составе метаболического синдрома, который объединяет множественные обменные нарушения с характерными патологическими изменениями органов, в частности развитием стеатогепатита (неалкогольной жировой болезни печени). При выраженных патологических сдвигах в показателях трансаминаз и состоянии гипергликемии, единственным сахароснижающим препаратом являлся инсулин. Введение инсулина пациенту с морбидным ожирением, с синдромом гиперинсулинизма за счет повышенной эндогенной продукции инсулина в условиях инсулинорезистентности — редко позволяет достигать целевых показателей углеводного обмена, но часто провоцирует нежелательные эффекты, такие как прибавка массы тела, скрытые гипогликемические состояния и т. д. Одним из основных направлений научных исследований в диабетологии является поиск сахароснижающих препаратов с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и гипогликемические состояния. Одним из таких средств является: препарат группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (iSGLT-2) дапаглифлозин. Дапаглифлозин (Форсига) был первым представителем нового класса пероральных сахароснижающих препаратов iSGLT-2, одобренным к применению в РФ. Настоящая статья обобщает региональный опыт применения дапаглифлозина в эндокринологическом отделении ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с неалкогольной жировой болезнью печени.

На конкретных клинических примерах показана возможность применения дапаглифлозина как альтернативу инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дапаглифлозин, кардиобезопасность, гипогликемические состояния, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые осложнения.

Актуальность

По данным 7-го атласа IDF (International Diabetes Association — Международная федерация диабета), по состоянию на декабрь 2015 г. в мире сахарным диабетом страдают около 415 миллионов взрослых, а к 2040 году их количество приблизительно увеличится до 642 миллионов (1 из 10 взрослых) [1]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляется самой частой формой хронической патологии печени в мире, достигая в различных популяциях 33%. Эти патологические состояния имеют общие патогенетические характеристики: связь с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), которые являются основой патогенеза НАЖБП, СД 2 и других заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом.

Развитие метаболического синдрома сопровождается дисфункцией продукции гормонов пище-

вого поведения (лептин, грелин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид и другие), нарушением функционального состояния печени и эндокринной части поджелудочной железы, нарушении микробной экологии кишечника и реализуется гиперфагической реакцией на стресс, активацией нейрпептидов и симпатической нервной системы, дисфункцией эндоканнабиноидной системы.

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о связи НАЖБП, висцерального ожирения и метаболического синдрома и СД2. У пациентов с превышением индекса массы тела (ИМТ) на 10–40% и ИР риск НАЖБП увеличен. Патологическое ожирение в 95–100% случаев сочетается с развитием гепатоза и в 20–47% — стеатогепатита, а СД 2 (и предиабет) в 75% случаев ассоциируется с НАЖБП. Также с развитием НАЖБП ассоциирована гиперлипидемия, а точнее, гипертриглицеридемия (20–80% больных)

[2, 3]. Установлено, что распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом и у лиц мужского пола (71,1% — у мужчин, 68% — у женщин). Эволюция НАЖБП в стеатогепатит, цирроз с развитием печеночной недостаточности или первичной карциномы печени протекает параллельно с нарастанием количества составляющих метаболического синдрома.

Нельзя не отметить стремительного развития диабетологии за последние годы. Внедрение в повседневную клиническую практику научных достижений (новых препаратов, схем лечения, средств введения инсулинов, средств контроля гликемии и других метаболических параметров) позволяет достигать целевых значений гликемии большему количеству больных (ранее в среднем до 75% больных находились в состоянии декомпенсации, а в настоящее время — 50%).

Для Тульской области проблема СД2, особенно на фоне избыточной массы тела с высокими показателями смертности так же является острой. На конец декабря 2016 г. в области зарегистрировано 60 443 пациента с сахарным диабетом (население — 1.421.073 человека), с СД2 — 57 489 на взрослое население — 1.137.971 человек. Распространенность СД2 (зарегистрированных случаев) среди взрослого населения составляет 5.05%. По анализу статистических исследований истинная распространенность в 2 раза как минимум больше. Общая смертность больных СД 1181 (0.78 на 1000 населения).

Несмотря на наличие разных классов противодиабетических препаратов, поиск сахароснижающих средств с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и гипогликемии, продолжается. Отрадно отметить, что такие препараты появились [4], и мы с успехом их применяем в своей практической деятельности. Сочетание СД2 и НАЖБП связано с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у данных больных. Все аспекты патогенеза НАЖБП до конца неизвестны, но ключевая роль отводится инсулинорезистентности. Новый класс пероральных сахароснижающих препаратов — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторы SGLT2) — снижают уровень гликемии независимо от инсулина способом. Ингибиторы SGLT2 приводят к уменьшению массы тела, следовательно, снижению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, а также нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени. Данный класс сахароснижающих препаратов может оказывать положительное влияние на НАЖБП и быть использован для лечения у пациентов с сочетанием СД 2 и НАЖБП.

Приводим клинические примеры успешного применения препарата группы ингибиторов

SGLT-2 (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) дапаглифлозина в эндокринологическом отделении ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого. Препарат назначался пациентам, страдающим СД2 длительно и не достигающим компенсации углеводного обмена на фоне различных комбинаций сахароснижающих препаратов, а так же с различной коморбидной патологией.

Клинические примеры

Всего мы наблюдали 72 пациента, получавших терапию препаратом дапаглифлозин в ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого в период с 2015 г. по 2017 г.

Дапаглифлозин (Форсига) был первым представителем нового класса пероральных сахароснижающих препаратов и SGLT-2, одобренным к применению в РФ. Дапаглифлозин (Форсига) был зарегистрирован для клинического применения в РФ в августе 2014 г. [5]. Препарат назначается 1 раз в сутки независимо от приёма пищи, может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами [6].

Клинический случай 1. Пациент Ф., 1961 г.р., поступил 20.04.2017 г. с жалобами на общую слабость, снижение работоспособности, сухость во рту, чувство жажды, боли в ногах при физической нагрузке, проходящие в покое. Анамнез заболевания: избыточный вес с 40 лет. Сахарный диабет выявлен в 2010 г. на фоне веса тела 115 кг. Гликемия в дебюте 14 ммоль/л. С-пептид не сдавал. Диету не соблюдает. Получал метформин 3 раза в сутки по 850 мг, вилдаглиптин 50 мг в сутки. Отмечалось увеличение массы тела за 3 года на 8 кг. Во время стационарного лечения в эндокринологическом отделении ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого гликемия нестабильна, от 7,0–15,0 ммоль/л. Госпитализирован для дообследования и коррекции лечения в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого. Перенесенные заболевания: ИБС, ОИМ в 2005 г., гипертоническая болезнь (максимальное АД 180/100 мм рт. ст., лечения не получает по самостоятельному решению), подагра с 2000 г. (постоянно получает аллопуринол 300 мг), хронический простатит. При обследовании: повышенного питания по абдоминальному типу, рост 172 см, вес 110 кг, ИМТ 37,2. ОТ 124 см. Кожные покровы: гиперкератоз локтей, выраженный папилломатоз подмышечных областей. Пастозность стоп, голеней. Пульс 87 уд/мин. ЧСС 87 уд/мин. АД 160/100 мм рт. ст. Пульсация на сосудах стоп снижена. Язык сухой, обложен серым налётом, живот при пальпации мягкий, безболезненный, пень +3 см от края реберной дуги. Склонность к запорам. Органы мочеиспускания без особенностей.

Биохимический анализ крови от 21.04.17: общий белок 86,7 г/л, общий билирубин 7,79 мкмоль/л, креатинин 88,4 мкмоль/л, мочевиная кислота 341,9 мкмоль/л, АЛТ 214 Ед/л, АСТ 227 Ед/л, КФК 90 Ед/л, ЛДГ 312,7 Ед/л. Общий анализ мочи 21.04.17 уд. вес 1016, белок 0,03 г/л, сахара нет, ацетона нет, реакция кислая, лейкоциты 1–2 в п/з, цилиндры гиалиновые 0–1 в п/з, эпителий плоский 1–2 в п/з, оксалаты.

СКФ СКД-ЕРІ от 21.04.17 85 мл/мин/1,73 м²

Гликемический профиль 20.04.17г.: 13.00 — 9,0, 17.00 — 11,9, 21.00 — 7,2, 1.00 — 9,9, 6.00 — 9,3 ммоль/л.

УЗИ органов брюшной полости и почек 24.04.17: гепатомегалия. Стеатогепатоз. Хронический холецистит. Хронический панкреатит. Киста правой почки. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 21.04.17: HBs-Ag, HCV-антитела не выявлены.

В связи с выраженными явлениями стеатогепатита пациенту противопоказаны ране принимаемые препараты (вилдаглиптин, метформин). Поскольку у пациента выраженная инсулинорезистентность и уровень гликемии не превышает 12 ммоль/л, назначение инсулинотерапии нежелательно. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200–1400 ккал/сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование новых сахароснижающих препаратов, таких, как дапаглифлозин. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только SGLT-2, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительную систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести позволили применить дапаглифлозин в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [6].

Было назначено лечение:

- диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200–1400 ккал/сутки);
- режим палатный;
- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня.

Приём аллопуринола, галвуса, метформина был отменен в связи с противопоказаниями (активный стеатогепатит).

Гликемический профиль (ммоль/л)

Дата	8.00	13.00	17.00	21.00
21.04.17	9,0	9,5	8,1	8,5
24.04.17	6,9	6,1	5,0	7,8
26.04.17	6,3	7,0	6,9	7,9 (прошло менее 2 часов с последнего приёма пищи)

Биохимический анализ крови 25.04.17 АЛТ 200 Ед/л, АСТ 192 Ед/л, ГГТП 297 Ед/л, ЩФ 103 Ед/л.

Общий анализ мочи 26.04.17 белка нет, сахар ++, ацетона нет, лейкоциты 0–1 в п/з, эпителий 0–1 в п/з, оксалаты, реакции кислая, уд. вес 1025. Состояние при выписке 27.04.17 удовлетворительное. Больной прошёл обучение по образовательной программе «Школа диабета». Произведен перевод с ИДПП-4 (ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа) (вилдаглиптин) на ингибитор SGLT-2 дапаглифлозин (форсига) с положительным контролем гликемии и улучшением общего состояния больного (активных жалоб не предъявляет). Рекомендации:

- диета с исключением сахара, животных жиров, ограничением белковых продуктов, гипокалорийная (1100–1300 ккал/сутки). Строгое исключение алкоголя;
- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня в течение 1 месяца с последующим возможным переходом на 10 мг;
- контрольный осмотр эндокринолога через 1 месяц с результатами биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, креатинин, ЩФ, ГГТП, мочевиная кислота) и общего анализа мочи для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения;
- контроль гликемии натошак, через 2–3 часа после еды.

При контрольном осмотре 15.05.2017 г. состояние пациента удовлетворительное. Жалобы отсутствуют. Мочеиспускание без особенностей. АД 135/90 мм рт. ст. Вес 107 кг (-3 кг). При самоконтроле гликемии (глюкометр) натошак 5,0–5,9 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,3–7,1 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 6,3%. Общий анализ мочи 10.05.17 без патологических изменений. Биохимический анализ крови 10.05.17 АЛТ 101 Ед/л, АСТ 96 Ед/л, ГГТП 190 Ед/л, ЩФ 53 Ед/л, креатинин 82 мкмоль/л. СКФ СКД-ЕРІ 92 мл/мин/1,73 кв. м.

Данный клинический случай демонстрирует современные возможности фармакотерапии СД2. У пациента с ожирением 3 класса, объемом талии 124 см, гиперурикемией, гипертонической болезнью инсулинотерапия не самый лучший выбор в связи с выраженной инсулинорезистентностью. Кроме того, гликемия пациента не превышала 12 ммоль/л, такие цифры не являются показанием для инсулинотерапии. С использованием новых медицинских препаратов, в частности, дапаглифлозина, возможна терапия СД2 при стеатогепатите и артериальной гипертонии без использования инсулинов, что позволяет пациентам легче избавиться от избыточной массы тела и снизить цифры АД без дополнительной лекарственной нагрузки.

Клинический случай 2. Пациент К., 1960 г.р., поступила в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого 19.04.2017 г. с жалобами на утомляемость, повышенную потливость, приступы голода, общую слабость, снижение работоспособности, нарушение сна. Анамнез заболевания: избыточный вес с 32 лет. Сахарный диабет выявлен в 2009 году. Гликемия в дебюте 7–8 ммоль/л. Назначен метформин. За время болезни отмечает прибавку массы тела на 15 кг. В 2013 году при ухудшении общего состояния после перенесенной ОРВИ отмечено повышение гликемии до 10 ммоль/л натошак, повышение АЛТ, АСТ, в связи с чем при стационарном лечении в ГУЗ ТОКБ назначен инсулин аспарт двухфазный 2 раза в сутки 6 Ед утром, 10 Ед на ночь. Последнее стационарное лечение в 2014 году, так же при повышенных трансаминазах. С-пептид — норма. Диету соблюдает. 27.03.2017 г. обратилась к эндокринологу в связи с ухудшением общего состояния, скорректирована терапия: метформин 1000 мг в ужин и на ночь, инсулин аспарт двухфазный 2 раза в сутки 16 Ед утром, 14 Ед на ночь. В настоящее время уровень гликемии нестабилен, 5,0–18,0 ммоль/л. В связи с ухудшением состояния и появлением вышеуказанных жалоб госпитализирована в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого для дообследования и лечения. Перенесенные заболевания: стеатогепатит, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь (постоянно принимает конкор 10 мг, индапамид 2,5 мг, лозартан 50 мг 2 раза в сутки), операция гемотрансфузии при оперативном родоразрешении. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез: адеметионин — отёки. Вредные привычки отрицает. Гинекологический анамнез: Р-2, оперативное родоразрешение (вес детей при рождении 4300 г, 2700 г). При обследовании: повышенного питания по абдоминальному типу, рост 158 см, вес 74 кг, ИМТ 29,6. ОТ 102 см. Кожные покровы чистые, сухие. На передней брюшной стенке бледные стрии. ЧСС 60/мин. АД 130/80 мм рт. ст. СКФ СКД-ЕРІ от 04.04.2017 г. — 75 мл/мин/1,73 м². Гликемия 19.04.17 г.: 17.00 — 6,3, 21.00 — 5,7, 1.00 — 5,5, 6.00 — 6,2 ммоль/л. Лактат крови до 1,8 ммоль/л. Общий анализ мочи 20.04.17 белок 0,33 г/л, сахара нет, ацетона нет, уд. вес 1031, лейкоциты единичные в поле зрения, эпителий плоский 1–2 в поле зрения, кристаллы мочевой кислоты в большом количестве. Биохимический анализ крови от 04.04.2017: общий билирубин 7,86 мкмоль/л, мочевая кислота 405 мкмоль/л, креатинин 80 мкмоль/л, АСТ 138 Ед/л, АЛТ 171 Ед/л, ГГТП 142 Ед/л, ЩФ 205 Ед/л. УЗИ ОБП и почек 05.04.17: признаки жирового гепатоза, умеренная гепатомегалия, признаки хронического панкреатита. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 20.04.17: HBs-Ag, HCV-антитела не выявлены.

В связи с прибавкой массы тела у больной и признаками периодических гипогликемий (приступы голода, избыточная потливость) можно предположить, что имеет место передозировка сахароснижающих препаратов, инсулина аспарт двухфазного. По причине стеатогепатита пациенту противопоказаны ИДПП-4. Необходимо назначение такого лечения, которое может уменьшить лекарственную нагрузку на организм и скорректировать феномен полипрогмазии (3 препарата для лечения гипертонической болезни). Препаратом выбора здесь являются ингибиторы SGLT-2, в частности, дапаглифлозин. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200–1400 ккал/сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование новых ТСП, таких, как дапаглифлозин [7]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только SGLT-2, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительную систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести позволили применить дапаглифлозин в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [6]. Дополнительно к терапии в данной клинической ситуации был назначен метформин 1000 мг на ночь. Назначено лечение:

- диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200–1400 ккал/сутки);
- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;
- таб. метформин 1000 мг на ночь.

Так же изменена схема гипотензивной терапии:

- диета с минимальным содержанием поваренной соли;
- таб. бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;
- таб. лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

Динамика показателей:

Дата	Гликемический профиль (ммоль/л)			
	8.00	13.00	17.00	21.00
20.04.17	8,9	7,2	5,9	6,3
23.04.17	8,0	6,7	6,6	6,6
25.04.17	6,8	5,1	6,1	6,4

Биохимический анализ крови 24.04.2017: общий билирубин 8,6 мкмоль/л, мочевая кислота 219 мкмоль/л, АСТ 57 Ед/л, АЛТ 125 Ед/л, ГГТП 88 Ед/л, ЩФ 61 Ед/л. Общий анализ мочи 24.04.17: уд. вес 1026, белка нет, сахар ++, ацетона нет, реакция кислая, лейкоциты 1–2 в поле зрения, эритроциты

2–3 в поле зрения, мочева кислота. АД стабилизировалось на уровне 130–135/70–80 мм рт. ст.

Выписана из стационара 26.04.17 г. с рекомендациями: — диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200–1400 ккал/сутки)

- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;
- таб. метформин 1000 мг на ночь;
- контроль гликемии натошак, через 2–3 часа после еды и на ночь;
- таб. бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;
- таб. лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

При контрольном осмотре 15.05.2017 состояние пациента удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Гликемия при самоконтроле натошак 5,1–6,2 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,1–7,0 ммоль/л. АД 130/75 мм рт. ст. (схема гипотензивная терапии такая же, как при выписке из стационара). Вес 70 кг.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к терапии СД2: несмотря на стеатогепатит и на длительный анамнез приёма инсулина (более 4 лет) в современных условиях есть возможность назначить такой ТСП, который позволит пациенту снизить избыточную массу тела и не нанесет серьёзных побочных эффектов (в частности, гипогликемические состояния). Кроме этого, была отчётливо снижена дозировка гипотензивных препаратов, что указывает на положительный эффект дапаглифлозина в фокусе терапии гипертонической болезни.

Клинический случай 3. Пациент Д., 1963 г.р. Поступил 12.12.16 в отделение с жалобами: на сухость, жажду, сладкий привкус во рту, учащенное мочеиспускание, больше ночью, повышение систолического АД до 190 мм рт. ст., снижение зрения. Избыточная масса тела отмечается после 35 лет. Сахарный диабет выявлен в 2006 г. Гликемия в дебюте 9.2 ммоль/л. Принимал глибенкламид по 1 дозе 3 раза в день. Диету не соблюдает. Глюкозу крови самостоятельно контролирует. Комы отрицает. В мае 2016 г. поступил в стационар с острым коронарным синдромом без подъема ST, нестабильной стенокардией, проводилась коронароангиография. Глибенкламид не отменяли. Предлагали стентирование, но в кардиоцентре г. Москвы показаний для стентирования не выявили. В последние 4 месяца отмечает гликемию от 16 до 20 ммоль/л. Ухудшение состояния около 5 месяцев. При биохимическом анализе крови 20.10.2016 выявлено: АЛТ 154 Ед/л, АСТ 201 Ед/л. С 21.10.16 г. вводил по назначению эндокринолога 6 ед инсулин растворимый человеческий генно-

инженерный 3 раза в сутки на основные приёмы пищи и 8 ед инсулин-изофан человеческий генно-инженерный утром и в ужин. Госпитализирован в эндокринологическое отделение ТОБ №2 для обследования и коррекции лечения. Общее состояние средней тяжести. Рост 175 см, вес 95 кг, ИМТ 31, ОТ 114 см. Пульс 60 уд/мин, ЧСС 60 уд/мин. АД 120/70 мм рт. ст. Перкуторно печень увеличена от края реберной дуги +4 см. Дизурических нарушений нет.

Данные обследования: СКФ по MDRD от 12.12.16 г. 67 мл/мин/1,73 кв. м; общий анализ крови без патологии. ОАМ без патологии. Биохимический анализ крови 12.12.2016: креатинин 117 мкмоль/л, мочева кислота 248 мкмоль/л, общий билирубин 7,4 мкмоль/л, ГГТП 160 мкмоль/л, ЩФ 90 Ед/л, АЛТ 142 Ед/л, АСТ 199 Ед/л.

Гликемический профиль (ммоль/л)

Дата	8-00	13-00	17-00	21-00	1-00	6-00
12.12.16			13.1	20.7	15.5	14.1

Лактат крови (ммоль/л)

Дата	8-00	13-00	17-00	21-00	1-00	6-00
12.12.16			1.0	1.3	1.2	1.4

УЗИ органов брюшной полости и почек 05.04.17: признаки жирового гепатоза, умеренная гепатомегалия, признаки хронического панкреатита. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 01.12.16: HBs-Ag, HCV-антитела не выявлены. В связи с прибавкой массы тела у больного можно предположить, что имеет место передозировка сахароснижающих препаратов (базис-болюсная инсулинотерапия). По причине стеатогепатита пациенту противопоказаны ИДПП-4. Необходимо назначение такого лечения, которое может уменьшить лекарственную нагрузку на организм. Препаратом выбора здесь являются ингибиторы SGLT-2, в частности, дапаглифлозин. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200–1400 ккал/сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование новых ТСП, таких, как дапаглифлозин [7]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только SGLT-2, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительную систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести позволили применить дапаглифлозин

в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [6]. Дополнительно к терапии в данной клинической ситуации был назначен метформин 1000 мг на ночь. Назначено лечение:

- диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200–1400 ккал/сутки);
- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;
- таб. метформин 1000 мг на ночь;
- таб. бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;
- таб. лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

При дополнительном обследовании в стационаре:

19.12.2016 ОАК без патологии, ОАМ уд. вес 1012, сахар +++, ацетона нет, белка нет, лейкоциты в п/з 1-2. Б/х анализ крови креатинин 109 мкмоль/л, АЛТ 98 Ед/л, АСТ 152 Ед/л.

Гликемия (ммоль/л)						
13.12.16	12.4	14.9	14.2	13.1	11.8	11.6
15.12.16	13.6	15.0	15.6			
16.12.16	10.3	12.8	16.0	11.7	11.5	4.7.
17.12.16	11.6	14.0	12.0	14.9	12.9	9.2.
18.12.16	11.0	10.8	14.2			
19.12.16	7.3	9.3	14.1	12.0	6.3	7.4

Выписан из стационара 20.12.16 г. с рекомендациями: — диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200–1400 ккал/сутки)

- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;
- таб. метформин 1000 мг на ночь;
- контроль гликемии натошак, через 2–3 часа после еды и на ночь;
- таб. бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;
- таб. лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

При контрольном осмотре 15.05.2017 состояние пациента удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Гликемия при самоконтроле натошак 5,1–6,2 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,1–7,0 ммоль/л. АД 130/75 мм рт. ст. (схема гипотензивная терапии такая же, как при выписке из стационара). Вес 90 кг.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к терапии СД2: несмотря на стеатогепатит и на анамнез приёма инсулина в современных условиях есть возможность назначить такой ТСП, который позволит пациенту снизить избыточную массу тела и не нанесет серьёзных побочных эффектов (в частности, гипогликемические состояния).

Обсуждение:

Все приведенные клинические случаи демонстрируют безопасность дапаглифлозина и его значительный эффект снижения гликемии, который сохраняется при длительном использовании (2 года и более). Кроме того, при применении дапаглифлозина у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией отмечается значительное улучшение контроля АД, а так же снижение количества необходимых для этого контроля гипотензивных препаратов. При применении дапаглифлозина отмечается значительная динамика в снижении массы тела, достижения которой сохраняются. В приведенных клинических случаях не было отмечено появления побочных эффектов (урогенитальные инфекции).

Выводы:

Одной из основных причин снижения качества жизни у пациентов, страдающих СД2, служит НАЖБП. Кроме инсулинорезистентности у пациентов с СД2 нередко присутствуют дополнительные факторы риска возникновения и утяжеления болезней печени — ожирение, дисгликемия, хроническое воспаление.

В современных исследованиях [8, 9] подтвержден отличный профиль безопасности класса ингибиторов SGLT-2. При их использовании значительно снижается масса тела, объем талии, АД. Рост случаев же гипогликемии отсутствует, а частота гипер- или нормогликемического кетоацидоза была очень низкой и сравнима с частотой в группе плацебо.

Дапаглифлозин улучшает контроль гликемии и показатели систолического АД у пациентов с СД2. Его механизм действия не связан ни с каким влиянием на ЖКТ или на инсулин. Дапаглифлозин хорошо переносится. Он улучшает гликемический контроль, помогает снижать пациентам массу тела и контролировать артериальную гипертензию. Дапаглифлозин обладает способностью прогрессивно уменьшать именно висцеральную жировую ткань, а так же положительно влияет на компоненты метаболического синдрома, связанные с риском сердечно-сосудистой смертности [10].

В связи со всем вышеизложенным можно заключить, что применение новых средств сахароснижающей терапии, в частности ингибиторов SGLT-2, является необходимым в современном мире для снижения частоты гипогликемических событий и улучшения контроля гликемии у пациентов с СД2 и НАЖБП.

Дапаглифлозин (форсига) является единственным представителем класса ингибиторов SGLT-2, вошедшим в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. [11].

ЛИТЕРАТУРА:

1. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015
2. Анциферов М. Б., Фадеев В. В., Моргунова Т. Б. Современные подходы к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2016. №16 (329). С. 50–55.
3. Schernthaner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from aCCORD, aDVaNCE, VaDT, UKPDS, PROactive and NICE-SUGaR. Wien Med. Wochenschr. 2010; 160: 8–19.
4. Schernthaner G. H., Schernthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2005; 240(Suppl.): 30–40
5. Форсига (дапаглифлозин). Регистрационное удостоверение // http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=434071&t=
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1, 2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (8-й выпуск). — М.: УП ПРИНТ; 2017. 112 с. DOI: 10.14341/DM20171S8
8. Michael A. Weber, Traci A. Mansfield, Federica Alessi et al. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin–angiotensin system blockade // Blood Pressure. Vol. 25. Iss. 2. 2016. P. 93–103 doi: 10.3109/08037051.2015.1116258
9. Paola Fioretto, Angelo Avogaro. Dapagliflozin: potential beneficial effects in the prevention and treatment of renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes // Expert Opinion On Pharmacotherapy. Vol. 18. Iss. 5. 2017. P. 517–527.
10. Карпов Ю. А., Шубина А. Т. Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска: новые перспективы сахароснижающей терапии // Атмосфера. Новости кардиологии. 2016. №2. С. 26–32.
11. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год. Распоряжение от 28 декабря 2016 года. № 2885-п // <http://government.ru/docs/25924/>

USING OF DAPAGLIFLOZIN BY PATIENT WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.

S.A. PRILEPA ,V.I. DAILNEV, R.T. MAKISHEVA E.V. MEDVEDEVA

Diabetes mellitus type 2 is a widespread, rapidly progressive disease characterized by the development of vascular changes that lead to a decrease in the quality of life of patients, to disability and an increase in mortality from cardiovascular complications. Diabetes mellitus type 2 often occurs in the metabolic syndrome, which combines multiple metabolic disorders with characteristic organ pathological changes, in particular the development of steatohepatitis (non-alcoholic fatty liver disease). When it occurs pathological changes of hepar tissue and of transaminases and a state of hyperglycemia, the only antidiabetic therapy is insulin. The introduction of insulin to a patient with morbid obesity, with hyperinsulinism due to increased endogenous insulin production under conditions of insulin resistance, rarely allows achieving the targets of carbohydrate metabolism, but often provokes undesirable effects such as weight gain, hidden hypoglycemic conditions, etc. One of the main directions of research in diabetology is finding antidiabetic therapy with maximum efficiency and minimal side effects, such weight gain and hypoglycemia. One such therapy is a preparation of the group of inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2 inhibitors) dapagliflozin. Dapagliflozin (Forxiga) was the first representative of a new class of oral hypoglycemic therapy SGLT-2, approved for use in the Russian Federation. This article summarizes the regional experience in the use of dapagliflozin in the endocrinological department of L. N. Tolstoy Tula Regional Clinical Hospital N2 in patients with diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease. In specific clinical examples show the possibility of dapagliflozin as an alternative to insulin in patients with diabetes mellitus type 2 with non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, dapagliflozin, cardiosafety, hypoglycemia, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular complications.

ПРИМЕР ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ГЛАЗ

З.А. АУШЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

В данной статье представлен клинический случай анкилозирующего спондилоартрита. Сложности диагностики были обусловлены изолированным поражением глаз в дебюте заболевания и отсроченным появлением симптомов поражения позвоночника и периферических суставов. Особенностью данного клинического случая является атипичное начало заболевания — поражение глаз в форме многолетнего рецидивирующего увеита с неэффективностью симптоматического лечения. Обращает на себя внимание позднее развитие скелетных проявлений (заболевание манифестировало лишь спустя 20 лет после первого эпизода увеита).

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, сакроилеит, иридоциклит, увеит, инбиторы-ФНО-альфа, голimumаб.

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, энтезисов и периферических суставов, а также вовлечением глаз, аорты и других органов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования позвоночника и суставов. В настоящее время АС входит в группу заболеваний, объединённых под названием «серонегативные спондилоартриты».

У мужчин заболевание встречается чаще, пик заболеваемости приходится на 2–3 декаду жизни человека, после 40 лет дебютирует редко. Заболевание приводит к ранней инвалидизации пациентов и снижению качества жизни.

Этиология АС неизвестна. Единственный общепринятый фактор риска развития АС — генетическая предрасположенность. Более чем у 90% больных обнаруживают HLA-B27 — лейкоцитарный антиген главного комплекса гистосовместимости человека. Установлена взаимосвязь между частотой этого гена в различных популяциях и распространённостью АС [1, 2].

Поражение позвоночника при АС заключается в воспалении различных структур: костной ткани (остеит), суставов (межпозвонковых, дугоотростчатых, рёберно-позвонковых), а также энтезисов (мест прикрепления фиброзных дисков к телам позвонков, межостистых связок). В местах воспаления позвоночника возникает хондронная метаплазия с последующей оссификацией этих зон и анкилозированием нарушенных структур.

Клиническая картина болезни характеризуется разнообразием.

- Основными клиническими проявлениями поражения аксиального скелета являются: воспалительная боль в спине и нарастающее ограничение подвижности всех отделов позвоночника.
 - Внеаксиальные поражения АС — к ним относятся артриты и этезиты, и их производные — дактилиты.
 - Внескелетные поражения, в виде увеитов, псориаза, воспалительных поражений кишечника и сердца встречаются от 10 до 40% больных АС.
- Частота клинических проявлений АС в дебюте заболевания следующая:
- Боль воспалительного характера и скованность в спине — 70%,
 - Сакроилеит — 40%,
 - Иридоциклит — 15%,
 - Периферический артрит — 35% (поражение суставов носит моно- или олигоартикулярный характер),
 - Воспаление энтезисов(энтезиты) — 20% [3, 4, 5].

Диагноз устанавливается согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) при наличии рентгенологического или хотя бы одного клинического критерия.

Клинические критерии:

- Боль и скованность в нижней части спины (в течение не менее 3 мес), уменьшающиеся после физических упражнений, но сохраняющиеся в покое.
- Ограничения движений в поясничном отделе позвоночника как в сагиттальной, так

и во фронтальной плоскостях (для оценки движений в сагиттальной плоскости используют тест Райта-Шобера, а во фронтальной плоскости — боковые наклоны туловища).

- Ограничения дыхательной экскурсии грудной клетки по сравнению с показателями у здоровых лиц (в зависимости от возраста и пола).
- Рентгенологический критерий.
- Сакроилеит [двусторонний (II и более стадия по классификации Келлгрена) или односторонний (III–IV стадия по классификации Kellgren)].

Рентгенологические стадии сакроилеита (по классификации Kellgren):

- 0 стадия — отсутствие изменений.
- I стадия — подозрение на наличие изменений (отсутствие конкретных изменений).
- II стадия — минимальные изменения (небольшие, локальные области эрозий или склероза при отсутствии сужения щели).
- III стадия — безусловные изменения: умеренный или значительный сакроилеит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением или частичным анкилозом.
- IV стадия — далеко зашедшие изменения (полный анкилоз) [6].

Основные группы препаратов, используемые при лечении АС:

- Нестероидные противовоспалительные препараты;
- Анальгетики;
- Глюкокортикоиды;
- Базисные противовоспалительные препараты;
- Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа.

Нестероидные противовоспалительные препараты.

АС является единственным ревматическим заболеванием при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме лечения и-ФНО-α.

- НПВП являются препаратами первой линии у больных АС;
- НПВП должны быть назначены больному АС сразу после установления диагноза, независимо от стадии заболевания;
- У пациентов с персистирующей активностью АС терапия НПВП должна быть длительной;
- Непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием «по требованию», т.е. при болях, на прогрессирование практически не влияет;
- При назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, наличие желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний почек.

Анальгетики.

- Анальгетики, такие как парацетамол и трамадол, могут быть использованы в качестве дополнительного краткосрочного симптоматического лечения, особенно в тех случаях, когда терапия боли при помощи НПВП неэффективна, противопоказана, и/или плохо переносится.

Глюкокортикоиды.

- Системное применение ГК (в таблетках) как при аксиальной форме АС, так и при наличии периферического артрита(ов) не рекомендуется. При периферическом артрите, сакроилиите и энтезитах можно использовать локальное введение ГК. Местное лечение ГК эффективно при увеите.

Базисные противовоспалительные препараты.

- Для лечения АС только с поражением аксиального скелета не рекомендуется назначение базисных противовоспалительных препаратов, таких как сульфасалазин, метотрексат или лефлюномид. У пациентов с периферическим артритом рекомендуется лечение сульфасалазином (в дозе до 3 гр. в сутки). Эффективность оценивается в течение 3 месяцев.

Ингибиторы-ФНО-α.

- Терапия ингибиторами ФНО-α должна быть назначена/начата больному при персистирующей высокой активности АС, которая сохраняется, несмотря на стандартную терапию НПВП. При аксиальном варианте АС не обязательно назначение базисной терапии перед назначением терапии ингибиторами ФНО-α и одновременно с ней;
- Нет доказательств в превосходстве по эффективности одного препарата, блокирующего ФНО-α, над другими на основные проявления болезни (спондилит, артрит, энтезит);
- При назначении терапии ингибиторами ФНО-α следует учитывать наличие внеаксиальных и внескелетных проявлений, вероятность развития нежелательных явлений и предпочтительный способ введения препарата;
- При потере эффективности одного из ингибиторов ФНО-α (вторичная неэффективность) целесообразно назначение другого ингибитора ФНО-α;
- При АС нет доказательств эффективности других генно-инженерных препаратов, кроме ингибиторов ФНО-α.

При отсутствии противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО- α , их следует назначать больным с установленным диагнозом АС (согласно российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев АС) в следующих случаях:

1. Имеющим высокую активность болезни (BASDAI > 4 или ASDAS > 2,1) и при наличии неэффективности (непереносимости) двух предшествующих НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения не менее 2-х недель каждый;
2. При наличии у пациента с достоверным диагнозом АС рецидивирующего (или резистентного к стандартной терапии) увеита, без учета активности болезни;
3. При наличии у пациента с достоверным диагнозом АС коксита, без учета активности болезни.
4. При наличии у пациента с достоверным диагнозом АС стойких периферических артритов и/или энтезитов и при наличии неэффективности (непереносимости) лечения сульфасалазином в дозе не менее 2–3 гр в течение не менее чем 3-х месяцев и внутрисуставных инъекций ГК (не менее 2-х).

При таких основных клинических проявлениях АС как боль, скованность, периферические артриты и энтезиты эффективность всех разрешенных к использованию ингибиторов ФНО- α (адалимуаб, голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт) практически одинакова. Доказано, что эффективность терапии ингибиторами ФНО- α намного выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности, однако и при развернутой и поздней стадии заболевания они часто дают хороший клинический эффект (адалимуаб, голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт). Имеются данные об улучшении функциональных возможностей у больных АС даже при рентгенологически выявляемом полном анкилозе позвоночника.

Перед назначением ингибиторов ФНО- α обязательным является скрининг на туберкулез (проба Манту или Диаскин-тест и рентгенография легких) и повторение его раз в 6 месяцев на фоне терапии. Если в течение 12 недель терапии одним из ингибиторов ФНО- α пациент не достигает 20% улучшения, его следует перевести на другой лекарственный препарат этой же группы [7, 8].

Среди нефармакологических методов лечения АС основное место занимают образование пациентов (школы больных) и регулярные физические упражнения (лечебная физкультура).

Клинический пример.

Пациентка М, поступила 24.04.2017 в ревматологическое отделение ТОКБ с жалобами — на боли в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, боли в локтевых, т/бедренных, коленных, г/стопных суставах, онемение в кистях, утреннюю скованность до часа, снижение зрения, периодически болевые ощущения в эпигастральной области.

AN.MORBI: С 1993г. отмечает рецидивирующий иридоциклит. Наблюдалась окулистом по месту жительства. За период наблюдения у ревматолога не консультировалась. Ухудшение состояния с ноября 2013г., когда появились выраженные боли, скованность в позвоночнике, суставах, ухудшение со стороны глазной симптоматики. При обследовании у ревматолога выявлена высокая лабораторная активность, HLA B27-позитивность. При рентгенографии костей таза выявлены признаки двустороннего сакроилеита 2 ст. Диагностирован анкилозирующий спондилоартрит. Госпитализирована в ревматологическое отделение ТОКБ, в качестве базисной терапии назначены сульфасалазин 2 г/сут, НПВП. Повторное стационарное лечение в ревматологическом отделении ТОКБ в конце января 2016 г. В связи с рецидивами артритов назначен метотрексат в начальной дозе 10 мг/нед. в/м, с последующим увеличением дозы до 15 мг/нед. На фоне терапии метотрексатом — постоянное рецидивирование герпетической инфекции (на губах), в связи с чем метотрексат был отменен, продолжен прием сульфасалазина 2 г/сут., присоединен метипред 8 мг/сут. В динамике — сохранение болевого синдрома в позвоночнике, рецидивирование увеитов обоих глаз. Ухудшение состояния с конца августа 2016 г. — усиление болевого синдрома в позвоночнике, суставах. В период стационарного лечения в ревматологическом отделении ТОКБ с 16.12 по 26.12.16 г. начата генноинженерная биологическая терапия: 23.12.16 г. проведена первая инъекция препарата Симпони 50 мг п/к, перенесла удовлетворительно. Выписана с улучшением. В настоящее время продолжает лечение голимумабом.

AN.VITAE. Росла и развивалась нормально. Из перенесенных заболеваний помнит: простудные. Артериальная гипертензия с максимальными цифрами АД 160/95 мм рт. ст. (постоянно принимает лористу по 50 мг 2 р./д.). Хронический бронхит (последнее обострение 05.12.16 г.). Хронический гастрит. Хронический панкреатит. ГЭРБ с эзофагитом. Киста левого яичника. Лейомиома матки интрамуральная. Эрозия шейки матки. В конце марта — деконинизация шейки мат-

ки. Витилиго. Катаракта обоих глаз, оперативное лечение в 2015 г. Миопия, открытоугольная глаукома. Гинекологический анамнез: *mensis* регулярные, Б.-1, А.-1. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез: без особенностей. Эпиданамнез без особенностей. Вредные привычки отрицает.

STATUS PRAESENS: Общее состояние средней тяжести по суставной патологии, сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Питание удовлетворительное. Кожные покровы — витилиго на коже конечностей, периферические л/узлы не увеличены. Отеков нет. Щитовидная железа не увеличена.

ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ: Грудная клетка обычной формы, экскурсия незначительно снижена, при пальпации б/болезненна, над областью легких перкуторно-легочный звук, дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы. ЧДД — 18 в мин.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА: Видимая область сердца не изменена. Границы сердца: в пределах нормы. Тоны сердца приглушены. Ритм правильный. Шумов нет. ЧСС — 82 в мин. АД — 140/90 мм. рт. ст.

ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ: Язык влажный, чистый, живот при пальпации мягкий, несколько болезненный в эпигастральной области, печень не увеличена, селезенка б/о. Стул — склонность к запорам.

ОРГАНЫ МОЧЕИСПУСКАНИЯ: поколачивание поясничной области безболезненно, дизурических расстройств нет. Почки не пальпируются.

ЛОКАЛЬНО: Физиологические изгибы позвоночника сглажены, пальпация п/verteбральных точек болезненна в грудном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Положительные симптомы Отта, Шобера. Болезненность при пальпации в проекции сакроилиальных сочленений с обеих сторон. С-м Кушелевского положительный с обеих сторон.

Плечевой пояс: Болезненность движений в плечевых суставах, больше слева, локтевых суставах. Небольшое ограничение движений в левом плечевом суставе. Сила сжатия в кистях — 4 балла. Артриты не выявляются.

Тазовый пояс: Болезненность, ограничение движений в т/бедренных, коленных суставах. Крепитация при движении в коленных суставах. Боковое сжатие стоп болезненно с обеих сторон. Энтезиты: трохантерит, плантарный фасциит, ахиллоденит.

Лабораторные исследования:

12.05.2017 Общий анализ крови — лейкоциты 7.1×10^9 /л, эритроциты 4.07×10^{12} /л, гемоглобин 116 г/л, тромбоциты 283×10^9 /л, СОЭ 20 мм/ч.

12.05.2017 Биохимический анализ крови — АЛТ 24.5 е/л, АСТ 30.7 е/л, глюкоза 5.3 ммоль/л, креатинин 103 мкмоль/л, мочевины 6.07 ммоль/л, общий белок 74.7 г/л, общий билирубин 12.5 мкмоль/л, общий холестерин 5.88 ммоль/л, РФ 0.1 ме/мл.

12.05.2017 Общий анализ мочи — уд. вес 1020, эпителий плоский ед, лейкоциты ед.

HBsAg, anti-HCV, RW — отрицат. от 21.04.17 г.

Общий анализ крови 19.05.2017			
Метод	Результат	Единицы	Норма
Эритроциты (RBC)	3,79	10^{12} /л	3,9–4,7
Гемоглобин (Hb)	110	г/л	120–140
Гематокрит (Ht)	31,6	%	35–47
Лейкоциты (WBC)	5,8	10^9 /л	4–9
СОЭ — определение ручным способом	11	мм/час	2–17
Тромбоциты (анализатор)	215	10^9 /л	150–400
Лимфоциты в %	37,5	%	18–40
Моноциты в %	8,3	%	3–11

Общий анализ мочи 19.05.2017		
Метод	Результат	Единицы
Плотность относительная	1014	
Белок количество	0	г/л
Сахар количество	0	ммоль/л
Реакция	кислая	
Лейкоциты	3–5	в поле зрен.
Эритроциты	21–30	в поле зрен.
Цилиндры гиалиновые	нет	в поле зрен.
Цилиндры зернистые	нет	в поле зрен.
Цилиндры восковидные	нет	в поле зрен.
Эпителий плоский	нет	в поле зрен.
Эпителий переходный	нет	в поле зрен.
Эпителий почечный	нет	в поле зрен.
Соли	нет	
Бактерии	нет	

Инструментальные исследования:

11.05.2017 ЭКГ — ритм синусовый, нормальное положение ЭОС.

16.12.2016 Рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях. Легочные поля: прозрачность обычная. Патологические образования отсутствуют. Легочный рисунок не изменен. Корни дифференцируются. Синусы свободные справа и слева. Диафрагма расположена обычно. Плевральные наложения в нижних отделах.



Р-фия костей таза от 24.10.2016.

Средостение в пределах нормы. Сердце не расширено. Аорта не изменена. Правосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника, угол искривления 30 гр. Заключение: Патологических затемнений не выявлено.

17.11.2016 УЗИ почек и надпочечников: Образование левой почки (ангиомиолипома? — в среднем отделе левой почки очаг округлой формы с ровными контурами размерами 43*43 мм, структура однородная гиперэхогенная). Структурные изменения ЧЛС.

24.10.2016 Р-фия костей таза — признаки двустороннего сакроилеита Р-лог 2ст.

27.01.2017 ЭГДС диагностическая — ГПОД. Хронически смешанный/поверхностный, умеренно выраженный атрофический гастрит.

19.05.2017 Р-фия поясничного отдела позвоночника — формирование синдесмофитов по передней поверхности тел поясничных позвонков, квадратизация тел позвонков.

Консультации: Гинеколог от 08.11.16: Лейомиома тела матки интрамуральная малых размеров, клинически незначимая. Эрозия шейки матки. Проба Манту от 19.12.16: отрицат.

Клинический диагноз:

Основной: М45.0 Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, аксиальная форма: спондилоартрит с поражением всех отделов позвоночника, двусторонний сакроилеит Р-лог 2 ст., с внепозвоночными (артрит суставов нижних конечностей, энтезиты) и внескелетны-

ми проявлениями (рецидивирующие увеиты обоих глаз). Высокая степень активности (BASDAI > 4, BASFI > 4). ФК 2.

На фоне терапии — выраженность болевого синдрома в суставах, позвоночнике уменьшилась, сократилась продолжительность утренней скованности. При выписке рекомендовано продолжить терапию голимумабом 50 мг 1 раз в месяц с динамическим наблюдением ревматолога, обязательным скринингом на туберкулез (проба Манту или Диаскин-тест и рентгенография легких) 1 раз в 6 месяцев на фоне лечения.

В данном случае диагноз поставлен на основании клинических и рентгенологических проявлений, соответствующим Модифицированным Нью-Йоркским критериям. У пациентки на момент диагностирования заболевания имелись рентгенологические признаки двустороннего сакроилеита 2 стадии по Келлгрэну-Лоуренсу, воспалительный характер боли, скованность в спине, а также периферические артриты суставов нижних конечностей, высокая лабораторная активность (повышение СОЭ, СРБ), HLA-B27 — позитивность.

Особенностью данного клинического случая является атипичное начало заболевания — поражение глаз в форме многолетнего рецидивирующего увеита с неэффективностью симптоматического лечения. Обращает на себя внимание позднее развитие скелетных проявлений (заболе-



Р-фия поясничного отдела позвоночника 19.05.2017.

вание манифестировало лишь спустя 20 лет после первого эпизода увеита).

В связи с неэффективностью применения базисных препаратов (сульфасалазина, метотрексата) в течение нескольких лет, была инициирована терапия генно-инженерными препаратами в форме голимумаба (симпони) в стандартной дозировке 50 мг/месяц. На фоне лечения ингибитором фактора некроза опухоли альфа отмечается улучшение состояния в виде уменьшения рецидивов увеита, болевого синдрома, скованности в спине, снижение воспалительной активности.

Однако терапия ГИБП могла быть назначена уже сразу после установления клинического диагноза, поскольку одним из основных показаний к ГИБТ при АС является наличие рецидивирующего увеита.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бочкова А.Г. Болезнь Бехтерева, методические рекомендации, М., 2007 г.
2. Ревматические болезни под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 1997. — 522 с.
3. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 720 с.
4. Балабан С.Я. Особенности суставного синдрома на ранних стадиях анкилозирующего спондилоартрита. Ревматология. 1989. № 1.
5. Агабабова Э.Р., Гусейнов Н.И. Болезнь Бехтерева и другие серонегативные спондилоартриты. Общие и отличительные черты. Ревматология, 1984.
6. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика анкилозирующего спондилита. М. — ИМА-пресс, 2013. — 112 с.
7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. М. — ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 264 с.
8. Клиническая ревматология / Под ред. В.И. Мазурова. — СПб.: Фолиант, 2001. — 416 с.

EXAMPLE OF LATER DIAGNOSTICS OF ANKILOSING SPONDILITE IN THE EYE OF THE EYES

Z.A. AUSHEVA

This article presents a clinical case of ankylosing spondylitis. The complexity of diagnosis was due to isolated eye damage in the onset of the disease and the delayed appearance of symptoms of spine and peripheral joint damage. A special feature of this clinical case is the atypical onset of the disease-eye damage in the form of long-term recurrent uveitis with ineffectiveness of symptomatic treatment. The later development of skeletal manifestations (the disease manifested itself only 20 years after the first episode of uveitis) attracts attention.

Keywords: ankylosing spondylitis, sacroiliitis, iridocyclitis, uveitis, TNF-alpha, golimumab.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

К.С. АРГУНОВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Изучение системной красной волчанки (СКВ) началось в средние века и продолжается в наше время. Это сложное заболевание, способное мимикрировать под другие нозологии, что обуславливает трудности в установлении диагноза. Представлен клинический случай дифференциальной диагностики системной красной волчанки у пациентки с высокими титрами АЦЦП. Прослежено течение заболевания на протяжении 15 лет. При этом заболевании могут отмечаться ложноположительные серологические феномены, такие как реакция Вассермана и др. У пациентов нередко выявляется ревматоидный фактор в высоком титре и другие иммунологические маркеры.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, дифференциальный диагноз, люпус-нефрит, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Изучение системной красной волчанки (СКВ) началось в средние века и продолжается в наше время. Это сложное заболевание, способное мимикрировать под другие нозологии, что обуславливает трудности в установлении диагноза. Каждый пациент с СКВ уникален. Различают различные субтипы СКВ. Болезнь поражает все органы и системы, но у каждого из пациентов в присущих только ему комбинациях и последовательности. При этом заболевании могут отмечаться ложноположительные серологические феномены, такие как реакция Вассермана и др. У пациентов нередко выявляется ревматоидный фактор в высоком титре и другие иммунологические маркеры. Путь к ревматологу занимает порой долгое время, больные могут наблюдаться у дерматологов, нефрологов, неврологов, пульмонологов и т.д. в зависимости от вариантов дебюта заболевания.

Рассмотрим клинический случай, демонстрирующий насколько сложна дифференциальная диагностика системной красной волчанки при полиорганных поражениях и различных иммунологических нарушениях. Каждый случай этого заболевания требует учета всех имеющихся анамнестических, клинических, лабораторных данных и высокой квалификации врача-специалиста, имеющего опыт курации пациентов с СКВ.

Пациентка Р., 49 лет поступила в городское ревматологическое отделение с жалобами на утреннюю скованность в суставах в течение всего дня, боль, припухлость в суставах кистей, луче-

запястных, плечевых, коленных, голеностопных суставах, в суставах стоп, слабость в кистях, боли в мышцах, ломкость волос, выраженную общую слабость, снижение аппетита, повышенную утомляемость, периодическое головокружение.

Впервые после родов (1990 г.) определялся белок в моче, в дальнейшем — эпизоды протеинурии, микрогематурии, лейкоцитурия.

В мае 1999 г. без видимой причины кровохарканье, ознобы, артриты суставов верхних и нижних конечностей, отеки нижних конечностей, миалгии, повышение СОЭ до 48 мм/ч. Мочевой синдром: протеинурия не более 0,5 г/л, микрогематурия, лейкоцитурия. Находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении, исключался туберкулёз, системное заболевание соединительной ткани, однако убедительных данных за данные диагнозы не получено. Проводилась массивная антибиотикотерапия с последующей нормализацией состояния.

По данным анализов мочи сохранялась протеинурия (0,2–0,5 г/л), микрогематурия. Консультирована нефрологом, в июне 2012 г. проводилось стационарное лечение в нефрологическом отделении ТОКБ, впервые диагностирован хронический латентный гломерулонефрит с сохранной функцией почек. Проводилась терапия. В дальнейшем в течение нескольких лет находилась на диспансерном учёте у нефролога — состояние оставалось удовлетворительным, наблюдалась относительная клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Работала, с нагрузками справлялась.

В 2010 г. плановое обследование в нефрологическом отделении ТОКБ, проведен курс сосудистой терапии, озонотерапии. В анализах мочи белок 0,28 г/л, эритроциты 18–20 в поле зрения, анализы крови без особенностей — СОЭ 17 мм/ч, гемоглобин 139 г/л, по данным сцинтиграфии фильтрационная способность почек сохранена. Практически сразу после выписки вновь появились отёки нижних конечностей, лица, миалгии, артралгии, артриты суставов нижних конечностей, выраженная слабость, лихорадка. В анализах: СОЭ до 57 мм/ч, протеинурия более 0,5 г/л. Общее состояние прогрессивно ухудшалось — нарастала слабость, стала отмечать сильное выпадение волос, снижение массы тела.

В 2010 г. консультирован в частной клинике г. Москвы «Витела». При иммунологическом исследовании выявлены: АНФ 1/640 (норма 1/160 и менее), АТ к двуспиральной ДНК 57,6 (норма до 20), снижение С3 и С4 компонентов комплемента. В анализе крови наряду с анемией выявлена тромбоцитопения. Впервые с учетом данных анамнеза (дебют поражения почек после родов, латентное течение гломерулонефрита, резистентного к терапии), клиники (артриты, миалгии, лихорадка, выпадение и ломкость волос, снижение массы тела), объективного осмотра, лабораторно-инструментальных данных выставлен диагноз: СКВ, подострое течение с поражением почек (латентный нефрит с сохраненной азотвыделительной функцией почек), суставов (артриты и артралгии), мышц (миалгии), диффузная алопеция, иммунологические нарушения (АНФ 1/640, АТ к ДНК), активность умеренная. Дважды проведена пульс-терапия метипредом по 1000 мг + эндоксан (циклофосфамид) по 400 мг — значительный положительный эффект (исчезновение протеинурии, прекращение выпадения волос, купирование артритов, артралгии и миалгии). Амбулаторно продолжен прием метипреда 16 мг в сутки.

Находилась под наблюдением ревматолога данной клиники, неоднократно проводилась пульс-терапия метипредом с эндоксаном с положительным эффектом, в июле 2011 г к терапии добавлен лейкеран 2 мг в сутки, пациентка принимала препарат в течение нескольких месяцев, но он был отменен в связи с отсутствием эффекта. В декабре 2012 г. при обследовании: АНФ 1/320 (Нер 2), РФ 35,07 Ме/мл, в анализах мочи белок не определяется, эритроцитурия — эритроциты 30–35 в поле зрения, в анализах крови гемоглобин 105 г/л, СОЭ по Вестергрену 31 мм/ч, тромбоциты $151 \cdot 10^9$ /л. Проведена диагностическая денситометрия — показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра

соответствуют норме. Показатели функции печени и почек (АСТ, АЛТ, ГГТ, креатинин, мочевины) по данным анализов крови в пределах нормы. В этот же период появились жалобы на боли в суставах кистей, непродолжительную утреннюю скованность. Консультирована ревматологом Тульской областной больницы. Эндоксан отменен, назначен метотрексат 10 мг/неделю. Продолжена глюкокортикостероидная терапия в дозе 15 мг, затем 10 мг из расчета по преднизолону. В апреле 2013 г. на фоне терапии в динамике АНФ (Нер 2) 1/160, АТ Sm 0,1 (норма 0–25 ед/мл), АТ к ds ДНК 17,5 (норма 0–20 Ед/мл), АТ к RNP 0,1 (0–25 Ед/мл), суточная протеинурия — 0,891–0,187 г/л (норма до 0,141) Микроальбумин в моче 141 (норма до 20) 18.04.2013 г. Проба Реберга — креатинин крови 321, креатинин мочи 3520, СКФ 23,60, реабсорбция 57,73.

В сентябре 2014 г. консультирована ревматологом медицинского учреждения г. Москвы, выявлен высокий уровень АЦЦП 222,9 (норма 0–17), РФ 533,0 (норма 0–15), СРБ 6 мг/л (норма менее 10), симптоматика расценена как проявление ревматоидного артрита с синдромом Шегрена. При этом на рентгенограммах кистей и стоп эрозивные изменения отсутствовали, несмотря на длительность суставного синдрома более 10 лет. В связи с наличием АЦЦП и положительного РФ, больной снят диагноз СКВ. Установлен диагноз ревматоидного артрита. Отменены глюкокортикостероиды и плаквенил. Доза метотрексата увеличена до 15 мг/неделю. На этом фоне отмечено повышение уровня печеночных ферментов. Через 3 года терапии метотрексат был заменен на араву без эффекта, состоялся возврат к глюкокортикостероидной терапии и плаквенилу в связи с недостаточной эффективностью терапии (артралгии, капилляриты, слабость, ломкость волос, мочевого синдром). В период, когда пациентка не принимала плаквенил, развился тромбоз вен голени.

Объективно: состояние при поступлении средней степени тяжести, обусловлено суставным синдромом. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, волосы поломаны у корня, ногтевые пластины истончены, цианоз и периартикулярный отек кистей — пальцы холодные на ощупь, повышенная чувствительность при пальпации всех групп мышц, слизистые чистые, ладонные и подошвенные капилляриты. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Щитовидная железа не увеличена, однородная при пальпации. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Телосложение правильное, достаточного питания, ИМТ 21.4.

Дыхание везикулярное, диффузно ослабленное, хрипов нет. ЧДД 17 мин.

Границы относительной сердечной тупости расширены. Систолический шум на верхушке. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 85 в мин, АД — 110/70 мм рт. ст.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Область почек не изменена, симптом поколачивания отрицательный с 2-х сторон, мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет. Стул оформленный.

Костно-мышечная система: физиологические изгибы позвоночника сохранены, движения в полном объеме.

Плечевой пояс: припухлость лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, движения в лучезапястных суставах не ограничены, подвывихи в пястно-фаланговых суставах кистей. Положительный симптом сжатия кистей. Сила в кистях до 4–5 баллов, полностью кисть в кулак не сжимает из-за подвывихов в пястно-фаланговых суставах.

Тазовый пояс: припухлость в области плюснефаланговых суставов, поперечное сжатие стоп умеренно болезненно.

При обследовании: ЭКГ — ритм синусовый, вертикальное положение ЭОС, ЧСС 54 в мин, диффузные изменения в миокарде.

Рентгенография органов грудной клетки — легкие без очаговых и инфильтративных изменений, сердце без особенностей.

УЗДГ артерий нижних конечностей — атеросклероз сосудов нижних конечностей. Стенки ОБА утолщены на обеих нижних конечностях (справа до 1,3 мм, слева до 1,2 мм) с потерей дифференциации на слои. Кровоток на всем протяжении без особенностей, магистрального типа. УЗДГ вен нижних конечностей — флебит и тромбоз поверхностных сосудов нижних конечностей, варикозное расширение вен нижних конечностей.

С результатами УЗДГ консультирована сосудистым хирургом — флебит подкожных вен левой голени в стадии регресса.

Денситометрия — показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости в норме.

УЗИ органов брюшной полости и почек — ЖКБ. Диффузные изменения печени, поджелудочной железы.

ЭГДС — Эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический рефлюкс-эзофагит нижней трети пищевода.

Смешанный гастрит (поверхностный, субатрофический). Умеренно-выраженный бульбодуоденит. Дуодено-гастральный рефлюкс

Рентгенография обеих стоп — Остеоартроз плюсне-фаланговых суставов стоп. Р-признаки поперечного плоскостопия справа 1 ст., слева 2 ст.

Рентгенография кистей в прямой проекции — околосуставной остеопороз, деструктивных изменений нет.

Пациентка ранее наблюдалась с диагнозом: Системная красная волчанка, хроническое прогрессирующее течение, акт 3 с поражением почек (люпус нефрит с нарушением фильтрационной функции почек ХБП IV, СКФ (23,6), мочевого синдрома, стойкая протеинурия, персистирующая эритроцитурия), кожи и слизистых (фотосенсибилизация, ладонные и подошвенные капилляриты, алопеция), сосудов (синдром Рейно, тромбоз поверхностных сосудов нижних конечностей), опорно-двигательного аппарата (артралгии, артрит суставов кистей, тендиниты), мышц (миалгии, амиотрофия), системы крови (анемия, тромбоцитопения), АНФ 1/640. Гиперхолестеринемия.

Заболевание имело прогрессирующий характер — проводилась агрессивная терапия цитостатиками. На первом месте поражение почек с нарушением фильтрационной способности — СКФ (проба Реберга 26,4), что соответствует 4 стадии ХБП по данным классификации Национального почечного фонда США (NKF).

Диагноз СКВ у данной пациентки соответствует классификационным критериям данного заболевания.

Классификационные критерии СКВ (SLICC, 2012).

Клинические критерии	
1	<i>Острое, активное поражение кожи</i>
	Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
	Буллезные высыпания
	Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
	Макулопапулезная сыпь
	Фотосенсибилизация — кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет
	Или подострая кожная волчанка (неиндуцированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями)
2	<i>Хроническая кожная волчанка</i>
	Классическая дискоидная сыпь:
	— Локализованная (выше шеи);
	— Генерализованная (выше и ниже шеи)

- Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
- Панникулит
- Поражение слизистых оболочек
- Отёчные эритематозные бляшки на туловище
- Капиллярииты (красная волчанка обморожения, Хатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
- Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap
- 3 *Язвы слизистых оболочек* [при отсутствии таких причин, как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит, употребление кислых пищевых продуктов]
- Ротовой полости: нёба, щёк, языка
- Носовой полости
- 4 Нерубцовая аллопеция (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками) (при отсутствии таких причин, как очаговая аллопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа и андрогенов)
- 5 *Артрит*
- Синовит с участием двух суставов или более, характеризующийся отёком или выпотом
- Или болезненность двух суставов или более и утренняя скованность по крайней мере 30 мин
- 6 *Серозит*
- Типичный плеврит в течение более 1 суток
- Или плевральный выпот Или шум трения плевры
- Типичная перикардальная боль (боль в положении лёжа, купируемая положением сидя с наклоном вперёд) в течение более 1 суток Или перикардальный выпот Или шум трения перикарда Или электрокардиографические признаки перикардита (при отсутствии таких причин, как инфекция, уремия и перикардит Дресслера)
- 7 *Поражение почек*
- Соотношение уровня белка и креатинина (или суточная протеинурия) в моче, более 500 мг белка за 24 ч
- Или эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более
- 8 *Нейропсихические расстройства*
- Эпилептический приступ
- Психоз
- Моно/полиневрит (при отсутствии других причин, таких как первичный васкулит)
- Миелит
- Патология черепно-мозговых нервов/периферическая невропатия (при отсутствии других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и СД)
- Острое нарушение сознания (при отсутствии других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных)

- 9 *Гемолитическая анемия*
- 10 Лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере 1 раз) (при отсутствии других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальной гипертензии)
- Или лимфопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере 1 раз) (при отсутствии других причин, таких как приём глюкокортикоидов и других лекарственных препаратов, наличие инфекции)
- 11 *Тромбоцитопения* ($<100 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере 1 раз) (при отсутствии других причин, таких как приём препаратов, портальная гипертензия и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура)
- Иммунологические критерии**
- 1 *Антиядерные антитела* выше уровня диапазона референс-лаборатории
- 2 *Антитела к нативной ДНК (антитела к ДНК)* [выше уровня диапазона референс-лаборатории, или более двукратного увеличения при использовании иммуноферментного метода (ELISA) — качественного скрининга на аутоантитела класса IgG к ядерным антигенам]
- 3 Наличие антител к ядерному антигену Sm (Anti-Sm)
- 4 *Антифосфолипидные антитела (аФЛ)* положительные, определённые любым из следующих способов:
- Положительный ВА;
 - Ложноположительная реакция Вассермана;
 - Средний или высокий титр уровня аКЛ (IgA, IgG и IgM);
 - Положительный результат теста на анти- β_2 -гликопротеин I (IgA, IgG и IgM);
- 5 *Низкий комплемент*
- Низкий C3
 - Низкий C4
 - Низкий CH50
- 6 *Положительная реакция Кумбса* при отсутствии гемолитической анемии

В 2014 г. проведено изменение диагноза : Ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП позитивный. Сохраняется повышение уровня креатинина — 102 мкмоль/л, мочевого синдром: в анализах мочи периодически — невысокая протеинурия, микрогематурия: Эр 12–15 в поле зрения.

При рассмотрении данного случая обращает на себя внимание неверный подход к анализу истории болезни пациента. Ревматоидный артрит был установлен на основании наличия высоких титров АЦЦП и, РФ, без учета анамнестических данных — иммунологические нарушения в дебюте заболевания: АНФ 1/640, АТ к ДНК 57,6 (повышение более 2-х норм), снижение С3 и С4 компонентов комплемента;

- мочевого синдром (протеинурия, гематурия) с прогрессирующим снижением азотвыделительной функции почек (СКФ 27 мм/мин);

- диффузная алопеция;
- суставной синдром (артралгии, затем полиартрит);
- миалгии;
- поражение сосудов: капилляриты, синдром Рейно, косвенные признаки эндартериита, полученные при УЗИ;

и при отсутствии деструктивных изменений на рентгенограммах кистей за 10 лет течения болезни. Подвывихи в суставах кистей при СКВ обусловлены поражением мягких периартикулярных тканей, то есть наличием так называемого артрита Жаку.

Высокие титры АЦЦП у данной пациентки могут быть обусловлены наличием синовита в рамках СКВ (появление цитрулинированных белков характерно для воспалительно-измененной синовиальной оболочки), положительный РФ нередко определяется при данном заболевании.

Несмотря на высокую специфичность такого маркера, как АЦЦП, не стоит забывать, что его повышенные титры встречаются и при других нозологиях. Так, например, описаны высокие титры

АЦЦП при системном васкулите. Низкие титры АЦЦП могут встречаться даже при эрозивной форме остеоартрита.

Полиорганность поражения при СКВ и связанные с этим диагностические сложности могут дезориентировать врача и требуют широкого клинического кругозора. Правильный диагноз обеспечивает адекватную терапию и предотвращение необратимых повреждений органов и тканей пациента.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.Н. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 г. — 720 с.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 г. — 464 с.
3. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход/КеинПайл, Ли Кеннеди; пер. с англ. под ред. Н.А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 368 с.
4. Справочник по ревматологии/А. Хахим, Г. Клуни, И. Хак; пер. с англ. Н.И. Татаркиной; под ред. О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 560 с.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

K.S. ARGYNova

The study of systemic lupus erythematosus (SLE) began in the Middle Ages and continues in our time. This is a complex disease that can mimic other nosologies, which makes it difficult to establish a diagnosis. A clinical case of differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in a patient with high titers of ACCP is presented. The course of the disease was followed for 15 years. In this disease, false positive serological phenomena, such as the Wasserman reaction, etc. can be noted. Patients often display rheumatoid factor in high titer and other immunological markers.

Keywords: *rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, differential diagnosis, lupus-nephritis, antibodies to the cyclic-citrulline peptide.*

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ АНТИГОМОТОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Л.Г. АГАСАРОВ¹, Е.А. БЕЛЯЕВА²

¹ Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Гомотоксикология — одно из направлений биологической науки, синтезирующее современные достижения и многовековой опыт врачевания. Как наука она занимает одно из ведущих мест в натуропатической медицине, наряду с акупунктурой, мануальной терапией и гомеопатией. Задачей антигомтоксической терапии является обеспечение детоксикационного эффекта и активизация собственных защитных сил организма. С этих позиций и был разработан обширный спектр препаратов фирмы «Хеель», представляющих собой комплексы из натуральных природных компонентов. Антигомтоксические препараты могут применяться внутрь, внутримышечно, а также методами биопунктуры и фармакопунктуры. Две последние методики чаще всего используются в лечении патологии опорно-двигательной системы. Наиболее часто с этой целью применяются такие препараты фирмы «Хеель» как Цель Т, Траумель С, Дискус композитум.

Ключевые слова: антигомтоксическая терапия, иммунопатологическая вспомогательная реакция, биологическая саморегуляция, адаптация, Траумель С, Цель Т.

Гомотоксикология — одно из направлений биологической науки, синтезирующее современные достижения и многовековой опыт врачевания. Как наука она занимает одно из ведущих мест в натуропатической медицине, наряду с акупунктурой, мануальной терапией и гомеопатией. Основоположником направления гомотоксикологии был немецкий ученый Ханс-Хайнрих Реккевег. Он родился в 1905 году в Херворде и в 1929 году по окончании Вюрцбургского Университета получил диплом врача. Уже в 1932 году он открыл собственную гомеопатическую практику в Берлине и в 1935 году основал фирму HEEL («Хеель»), что в переводе означает «растение из света». В 1948–1950 годах были опубликованы основные научные работы Реккевега по проблемам теории гомотоксикологии, было создано общество гомотоксикологии и антигомтоксической терапии. Согласно теории Реккевега эндогенные и экзогенные токсины (гомотоксины) постоянно взаимодействуют с живым организмом и вызывают системные защитные реакции на биологическом уровне, проявляющиеся в виде симптомов какого-либо заболевания. Задачей антигомтоксической терапии является обеспечение детоксикационного эффекта и активизация собственных защитных сил организма. С этих позиций и был разработан обширный спектр препаратов фирмы «Хеель», представляющих собой комплексы из натуральных природных компонентов. Особенностью этой группы препаратов является высокая эффективность в хронических случаях,

практически полное отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций, безопасность при длительном применении. Основные группы компонентов в антигомтоксических препаратах следующие: реакционные, органотропные, суис-органные (из тканей свиней), нозоды (компоненты патологически измененных тканей), катализаторы, потенцированные аллопатические средства. Механизмы действия антигомтоксических препаратов опосредуются через ретикуло-эндотелиальную систему, взаимодействия передней доли гипофиза и коры надпочечников, нервно-рефлекторные процессы, детоксикационные функции печени. В 1998 году немецким патентным ведомством зарегистрирован еще один дополнительный механизм воздействия антигомтоксических препаратов — иммунопатологическая вспомогательная реакция. Суть этого процесса заключается в индукции продуцирования противовоспалительных цитокинов, таких как фактор тканевого роста — бета, интерлейкина-4 и интерлейкина-10. Это важнейший механизм воздействия на патогенез заболеваний, поскольку воспаление является основным фактором повреждения на тканевом и организменном уровне [1, 2, 3, 4].

Еще один механизм воздействия этих препаратов связан с влиянием на внеклеточный матрикс и его способности к сохранению изотонии, изоионии и изоосмии [1, 2, 3, 4].

Отличия антигомтоксической терапии от гомеопатической заключается в том, что лечение ос-

новано не на симптоматике и принципе «лечить подобное подобным», а базируется на клиническом диагнозе и определенных показаниях, как и в аллопатической медицине. При этом назначение антигомотоксических препаратов приводит к системному воздействию на организм за счет трех основных направлений: детоксикации, иммуностимуляции и функциональной поддержки органов и систем.

Детоксикация и дренаж должны всегда присутствовать в схемах проводимой терапии. Основная дренажная функция принадлежит лимфатической системе, поэтому в терапии большинства заболеваний присутствует дренажный препарат фирмы «Хеель» Лимфomiozot. За дезинтоксикацию отвечают печень и почки, поэтому следующими необходимыми препаратами для детоксикации являются препараты Берберрис-Гомаккорд и Нуксвомика-Гомаккорд, выпускаемые концерном «Хеель». Обычно для дренажа и детоксикации достаточно 3–4 недель, однако, при хронических заболеваниях курсы терапии следует повторять.

Еще одной заслугой Реккевега является использование принципов биологической саморегуляции в антигомотоксической терапии, хотя сам термин «биорегуляторная медицина» появился значительно позднее. Механизмы ауторегуляции и адаптации на организменном уровне в процессе жизнедеятельности и взаимодействия с окружающей средой могут быть максимально задействованы или усилены путем применения соответствующих воздействий. Для оптимизации биорегуляции наиболее целесообразно использование таких веществ как аминокислоты, кофакторы, минеральные элементы, растительные экстракты. Это позволяет влиять на множество процессов одновременно, не вмешиваясь в естественные физиологические механизмы [1, 3, 4].

Антигомотоксические препараты могут применяться внутрь, внутримышечно, а также методами биопунктуры и фармакопунктуры. Две последние методики чаще всего используются в лечении патологии опорно-двигательной системы. Наиболее часто с этой целью применяются такие препараты фирмы «Хеель» как Цель Т, Траумель С, Дискус композитум.

Поскольку в последние годы основанием для применения лекарственных препаратов являются принципы доказательной медицины, для оценки эффективности и безопасности антигомотоксических препаратов было проведено множество клинических исследований.

Часть из них являются доказательством реализации механизма, иммунопатологической вспомогательной реакции, наиболее ярко проявляющейся при патологии опорно-двигательной системы [5, 6].

Так, например, для препарата Цель Т, применяемого для парентерального введения при воспалительных заболеваниях скелетно-мышечной системы и посттравматических синдромах, доказано противовоспалительное действие, а именно ингибирование синтеза простагландина E2 опосредованное воздействием на ЦОГ1 и ЦОГ2 (снижение активности этих ферментов).

При исследовании механизмов противовоспалительного действия препарата Траумель С *in vitro* было обнаружено, что он достоверно снижает секрецию провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО-альфа у активированных и находящихся в стадии покоя Т-лимфоцитов и моноцитов, что доказывает его противовоспалительную активность. В то же время Траумель не стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов на активированных клетках и даже в высоких концентрациях не токсичен в отношении лейкоцитов и эритроцитов. Эти факты дополнительно подтверждают его безопасность [7].

Клиническое многоцентровое рандомизированное, плацебоконтролируемое двойное слепое исследование MOZArT оценивало клиническую эффективность внутрисуставного применения препаратов ЦельТ и Траумель С при остеоартрозе коленных суставов. Основная группа составляла 119 человек, а контрольная (с введением физраствора) 113 человек. Инъекции проводились три раза с интервалом в 2 дня. По результатам исследования (оценка боли по ВАШ и альго-функционального индекса WOMAC) статистически достоверное клиническое улучшение продемонстрировали пациенты основной группы, при этом достигнутый результат сохранялся до 60 дней наблюдения. Серьезных нежелательных реакций при внутрисуставном введении препарата выявлено не было. Величина показателей эффективности лечения коррелировала с данными, полученными при введении препаратов гиалуроновой кислоты [8].

Еще одним доказательством противовоспалительного действия препарата Траумель С является его воздействие на основные симптомы воспаления: боль и локальный отек, что было показано в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, оценивающим локальную форму Траумель С (гель) в сравнении с гелем диклофенак 1% у больных с растяжением связок голеностопного сустава. Выяснилось, что эти препараты сопоставимы по влиянию на боль, отек и функцию сустава [9].

Также локальное введение Траумель С оказалось эффективно при нетравматических тендинитах, в частности эпикондилитах. Причем при эпикондилитах результаты локальной терапии превосходили по отдельным параметрам (боль в покое, подвижность при разгибании и др.) результаты применения пероральных НПВП [10].

Особое внимание привлекает рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование, касающееся лечения посттравматического гемартроза у пациентов мужского и женского пола наиболее активного трудоспособного возраста (средний возраст 36 лет). Объем выпота составлял от 10 до 50 мл. Известно, что при подобной ситуации возможно возникновение посттравматической тугоподвижности сустава из-за вторичного воспаления. В основной группе после эвакуации крови из сустава пациентам вводился Траумель С, в контрольной группе — введение препарата после эвакуации крови не проводилось. Всем больным было проведено три внутрисуставных инъекции на 1-й, 4-й и 8-й день после травмы. В основной группе на 8 день кровь обнаруживалась в суставе у 5,4 % пациентов, а в контрольной у 19,4% пациентов. Также в основной группе быстрее по срокам регрессировали боль и отек. Через месяц к своей обычной деятельности вернулись 95% пациентов, получавших Траумель С внутрисуставно и 58% пациентов из контрольной группы [11].

Доказанное воздействие препаратов «Хеель» на механизмы и клинические проявления воспаления при заболеваниях и травмах опорно-двигательного аппарата в сочетании с безопасностью и хорошей и отличной переносимостью позволяет использовать их как альтернативу системному применению НПВП у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных и кардиоваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА:

1. L. Buchman TG. The community of the self. *Nature* 2002; 420 (6912): 246–251
2. Miyake K, Kaisho T. Homeostatic inflammation in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2014; 30 (10): 85–90

3. Serhan CN, Chiang N, van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 (5): 349–361
4. Serrano AL, Mann CJ, Vidal B, Ardite E, Perdiguero E, Munoz-Canoves P. Cellular and molecular mechanisms regulating fibrosis in skeletal muscle repair and disease. *Curr Top Dev Biol* 2011; 96: 167–201
5. Lozada C, del Rio E, Reitberg D et al. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel (Tr14) and Zeel (Ze14) intra-articular (IA) injection versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66 (suppl):S1266. Abstract no. 2896
6. Heine H, Schmolz M. Induction of the immunological bystander reaction by plant extracts. *Biomed Ther* 1998; XVI (3): 224–26
7. Porozov S, Cahalon L, Weiser M, Branski D, Lider O, Oberbaum M. Inhibition of IL-1 and TNF- α secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel S. *Clin Dev Immunol* 2004; 11(2): 143–49
8. Gonzalez de Vega C, Gonzalez J, on behalf of Traumeel Acute Ankle Sprain Spain Study (TAASS) Investigators. A randomized, controlled, multicenter study on the effectiveness of Traumeel in terms of pain reduction and function improvement compared with diclofenac gel in acute ankle sprain. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl III): Abstract (SATO423)
9. Thiel W, Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intraartikuläre Traumeel-Injektion. *Orthopädische Praxis* 1991; 11: 721–725
10. Orizola AJ, Vargas F. The efficacy of Traumeel versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Med Exerc* 2007; 39 (5 Suppl): S79
11. Birnesser H, Oberbaum M, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel S compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis. *J Musculoskeletal Research* 2004; 8 (2–3): 119–128.

PARTICULAR ISSUES OF ANTIHOMOTOXIC THERAPY

L.G. AGASAROV, E.A. BELYAEVA

Homotoxicology is one of the directions of biological science, synthesizing modern achievements and centuries-old experience of healing. As a science, it occupies one of the leading places in naturopathic medicine, along with acupuncture, manual therapy and homeopathy. The task of antihomotoxic therapy is to provide detoxification effect and activation of the body's own defenses. From this perspective, a wide range of Heel preparations was developed, which are complexes of natural components. Antihomotoxic drugs can be administered orally, intramuscularly, as well as by methods of biopuncture and pharmacopuncture. The latter two methods are most often used in the treatment of the pathology of the musculoskeletal system. Most often for this purpose, such preparations of the firm "Heel" as Zeel T, Traumeel C, Diskus compositum are used.

Keywords: antihomotoxic therapy, immunopathological auxiliary reaction, biological self-regulation, adaptation, Traumeel C, Zeel T.

ЛЕЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ МЕТОДОМ ФИТОЛАЗЕРОФОРЕЗА

А.А. ХАДАРЦЕВ, О.Н. БОРИСОВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об эффективности и целесообразности лазеротерапии (ЛТ) в общем комплексе лечения при эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ). Лечебный эффект лазеротерапии при ЭАГ достигается облучением рефлексогенных зон воротниковой области, акупунктурных точек. Пролечено 220 чел. с ЭАГ, из них 90 мужчин и 130 женщин в возрасте от 19 до 60 лет. На фоне проводимой круглогодичной терапии гипертонические кризы у этих больных стали редкими, были не такими тяжелыми и легче купировались. Больные в течение 2–3 лет обходились без стационарного лечения и без вызовов «Скорой помощи», могли сами стабилизировать свое состояние и поддерживать АД на нормальном уровне длительное время, ведя достаточно активный образ жизни. Полученные на фоне проведенного лечения сдвиги иммунологических и биохимических показателей, указывают на положительное влияние процедур на течение болезни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фитолазерофорез, низкоэнергетическое лазерное излучение.

Использование достижений фундаментальных наук в медицинской практике привело к появлению новых эффективных немедикаментозных способов лечения и реабилитации заболеваний внутренних органов.

Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об эффективности и целесообразности лазеротерапии (ЛТ) в общем комплексе лечения при эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ). Выявлены такие эффекты низкоэнергетического лазерного излучения (НЛИ) как активация внутриклеточных метаболических процессов, усиление аэробного гликолиза, повышение продукции АТФ на 70 % и более, повышение скорости кровотока, увеличение количества сосудистых коллатералей с улучшением регионального кровотока и др. Потенцирование НЛИ возможно при сочетании его действия с комбинированным многофакторным действием лекарственных растений. Способ проведения сложных биологически активных веществ растительного происхождения во внутренние среды организма при помощи лазерного излучения низкой интенсивности получил название фитолазерофореза (ФЛФ) [1, 2, 4].

Лечебный эффект ЛТ при ЭАГ достигается облучением рефлексогенных зон воротниковой области, акупунктурных точек.

Пролечено 220 чел. с ЭАГ, из них 90 мужчин и 130 женщин в возрасте от 19 до 60 лет. Из них у 75 человек отмечалось стойкое повышение АД, трудно поддающееся лечению медикаментозными препаратами, а у 22 чел. — осложнения (острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда), 35 человек имели группу инвалидности. Все пациенты ранее получали медикаментозную терапию в условиях стационара и поликлиник, а около 70 % — сочетание ее с ЛТ. Контрольная группа — 37 человек.

Фитолазерофорез проводился на фоне молочно-растительной диеты с ограничением соли и приема фитоотваров перорально. До начала лечения всем пациентам проводилось обследование, в том числе и компьютерная термография (КТЕР). В табл. 1 приведены данные о выявленной патологии при обследовании на КТЕР.

Во время лечения ФЛФ воздействие осуществлялось на биологически активные точки (БАТ) и зоны туловища, ладоней, стоп, ушных раковин, по ходу магистральных сосудов. При ФЛФ применялись экстракты пустыrnика, валерианы, толокнянки, спорыша, хвоща полевого, омелы, клевера, ореха грецкого и лесного, софоры, каштана конского, лимонника китайского, рододендрона, барбариса, облепихи, шиповника — в зависимости от сопутствующей патологии.

Таблица 1

Данные обследования	УО от общего числа больных
Гипертермия в области того или иного отдела позвоночника	93%
Гипертермия в области придаточных пазух носа и миндалин	71%
Гипертермия в области щитовидной железы	57%
Гипертермия в области брюшной полости (желудок, печень, желчный пузырь, кишечник, поджелудочная железа)	85%
Гипертермия в области почек	23%
Гипотермия дистальных отделов конечностей	47%
Симптом «ампутации» дистальных отделов конечностей, пальцев, ладоней, стоп, голеней и т.д.	2.1%

Воздействие лазерного излучения (ЛИ) осуществлялось по стандартной методике чрез-кожно аппаратами «Узор», «Милта», «АЛ-ТО» с параметрами от 2 мВт до 30 мВт с частотой 50–1000 Гц по 1–3 мин. на точку или зон на фоне дозированной ЛФК.

Уже после первых сеансов зафиксированы положительные результаты — улучшение самочувствия, уменьшение головных болей и головокружения, нормализация сна, диуреза, уменьшение дозы гипотензивных препаратов, а в легких случаях уже к концу первого 10-дневного курса стабилизировался уровень АД на нормальных, цифрах без приема лекарственных препаратов, только на поддерживающей фитотерапии (ФТ). В более тяжелых случаях удалось преодолеть резистентность к ле-

Таблица 2

Нуждаемость больных в терапевтической помощи после лечения методом ФЛФ

Вид помощи	Число больных, чел.	
	Число	%
Больные, не нуждающиеся в поддерживающей терапии	95	43
Получение периодически поддерживающую ФТ по 2–3 недели 2–3 раза в год	46	21
Получение поддерживающей ФТ и минимальных доз МТ	55	25
На фоне поддерживающей ФТ — 2–3-недельные курсы медикаментозной терапии малыми дозами и по 2–3 раза в год курсы ФЛФ	24	11
Всего	220	100

карственным препаратам. Гипертонические кризы на фоне лечения отмечались гораздо реже, легче купировались и переносились больными. Лечение проводилось под контролем КТЕР, добивались нормализации термографических показателей в местах патологических очагов и зон.

В табл. 2 приведено количество больных, нуждавшихся в терапевтической помощи после лечения методом ФЛФ.

В последнюю группу больных отнесены лица, имеющие осложнения ЭАГ в виде острых нарушений мозгового кровообращения, частых гипертонических кризов. На фоне проводимой круглогодичной терапии гипертонические кризы у этих больных стали редкими, были не такими тяжелыми и легче купировались. Больные в течение 2–3 лет обходились без стационарного лечения и без вызовов «Скорой помощи», могли сами стабилизировать свое состояние и поддерживать АД на нормальном уровне длительное время, ведя достаточно активный образ жизни.

Полученные на фоне проведенного лечения методом ФЛФ сдвиги иммунологических и биохимических показателей, указывают на положительное влияние процедур на течение болезни (табл. 3). При этом гипокоагуляционные сдвиги значимы и обеспечивают нормальное кровоснабжение зон гипоксии, что важно для контроля патогенетических механизмов ЭАГ.

Пример из практики. Больная К., 60 лет, обратилась в январе 1999 г. с жалобами на частые головные боли, головокружение, тошноту, приступы сердцебиения и аритмии, слабость, быструю утомляемость, боли в спине. Повышение АД отмечает более 12 лет. В течение 10 лет постоянно принимает гипотензивные средства. Последние 4 года, больная получает лечение по поводу диффузного зоба у эндокринолога; по поводу распространенного остеохондроза, неврита I ветви тройничного нерва и бессонницы — у невропатолога; хр. колита, гастрита, холецистита — у терапевта.

Частые гипертонические кризы с повышением АД до 260–280/140–150 мм рт.ст. купировались с трудом. Круглый год получает массивную, дорогую медикаментозную терапию. При обследовании больной была сделана КТЕР на которой были выявлены очаги гипертермии в области спины, шейно-грудного и поясничного отделов позвоночника, грудной клетки, шеи (зона проекции щитовидной железы), в области брюшной полости (зона проекции печени,

Таблица 3

Иммунологические и биохимические показатели до и после фитолазерофореза у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (M±t, n=138)

Показатели	до ФЛФ	после ФЛФ
Концентрация лейкоцитов, 107л	7,1±0,73	7,4±0,69
Лимфоциты, %	20,3±1,89	25,9±1,57
Лимфоциты, 107л	1,44±0,09	1,81±0,11
Концентрация CD3+, %	72,8±2,06	74,9±1,55
Концентрация CD3+, 107л	1,05±0,09	1,35±0,12
Концентрация CD20, %	11,4±0,08	9,8±0,83
Концентрация CD20+, 167л	0,17±0,03	0,19±0,01
Концентрация CD16, %	16,3±0,37	15,1±0,49
Концентрация CD16, 107л	0,24±0,01	0,29±0,03
Концентрация CDf, %	35,5±1,63	28,7±1,15
Концентрация CD4, 107л	0,37±0,01	0,37±0,01
Концентрация CD8, %	58,8±1,59	38,4±2,11
Концентрация CD8, 107л	0,63±0,02	0,52±0,01
CD4+/CD8+	0,61±0,05	0,75±0,04
Иммуноглобулины G, мкмоль/л	62,9±1,26	71,1 ±2,69
Иммуноглобулины A, мкмоль/л	6,1±0,25	6,8±0,17
Иммуноглобулины M, мкмоль/л	0,9±0,07	0,79±0,05
Количество активных фагоцитов, 107л	2,9±0,17	3,3±0,20
% фагоцитоза	65,5±2,32	72,2±1,85
Концентрация гидроперекисей, ОЕ/мл	1,62±0,13	1,38±0,07
Концентрация МДА, мкмоль/л	5,05±0,27	4,47±0,15
АОА, %	27,5±1,87	31,1±2,69
Активность каталазы, мкат/л	8,9±0,45	9,7±0,50
Время свертывания крови, с	280,3±14,8	325,1 ±12,5'
Фибриноген, мкмоль/л	12,9±0,14	10,7±0,30*
Растворимый фибрин, мкмоль/л	0,29±0,03	0,15±0,01*
ПДФ, нмоль/л	64,7±3,65	53,7±2,80*
Концентрация гепарина, Е/мл	0,42±0,03	0,47±0,01
Активность антитромбина Ш, %	78,6±2,53	95,2±4,91*
Активность плазмينا, мм ²	14,1±0,54	12,0±0,42*
Концентрация ОС –макроглобулина, мкмоль/л	5,4±0,15	3,8±0,11*
Концентрация α ₂ -антитрипсина, мкмоль/л	58,4±2,58	36,8±1,64

— достоверность различия с контролем < 0,05

желчного пузыря, поджелудочной железы), по ходу кишечника, в области придаточных пазух носа, левого уха и левой половины лба; явления гипотермии с симптомом «ампутации» в области пальцев кистей и стоп (нарушение кровоснабжения).

Больной проведено три 10-дневных курса ФЛФ с перерывами-от 14 до 30 дней. Во время проведения 1-го курса состояние значительно улучшилось. Головные боли беспокоили реже, сон стал нормализоваться. После окончания 1-го курса уровень АД удалось стабилизировать на уровне 160/100 мм рт.ст. Гипертонические кризы стали реже, легко купировались медикаментами. Доза тироксина снижена с 6 табл. до 2 табл. После проведения 3-х курсов состояние лучше, жалоб нет. АД — 130/140/80 мм рт.ст. Приступов сердцебиения, аритмий, потливости не отмечает. Стала спокойнее, сон нормализовался. Головных болей нет. При осмотре через 6 месяцев и через 1 год состояние удовлетворительное. Иногда 1 раз в 3–4 месяца (осенне-весенний периоды) отмечает головные боли, головокружение, которые научилась быстро снимать приемом отваров трав, легким самомассажем головы и ЛФК. В течение осенне-весенних периодов проводит поддерживающую пероральную ФТ.

Применение методики ФЛФ в сочетании с лекарственной терапией может ускорять реабилитацию больных с ЭАГ [3], позволяет улучшить качество жизни и способствует восстановлению повседневной активности и трудоспособности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Купеев В.Г., Хадарцев А.А., Киркина Н.Ю. Возможности лазерофореза с экстрактами лекарственных растений при лечении больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Вестник новых медицинских технологий. — 2000. — № 2. — С. 92–93.
2. Купеев В.Г. Особенности лечения ишемической болезни сердца с приступами стенокардии методом фитолазерофореза // Вестник новых медицинских технологий. — 2000. — № 3–4, С. 95–97.
3. Купеев В.Г. Лечение эссенциальной артериальной гипертензии методом фитолазерофореза // Вестник новых медицинских технологий. — 2000. — № 3–4, С. 110–112.
4. Сазонов А.С., Найок М.С., Федоров С.Ю., Купеев В.Г., Хадарцев А.А. Низкоинтенсивная биорезонансная терапия / Под ред. А.А. Яшина. — Тула: Из-во «Тульский полиграфист», 2000.

TREATMENT OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION WITH PHYTOLASER PHORETIC METHOD

A.A. KHADARTSEV

The data of clinical and experimental studies testify to the effectiveness and feasibility of laser therapy (LT) in the general treatment complex for essential arterial hypertension (EAG). The therapeutic effect of laser therapy with EAG is achieved by irradiation of reflex zones of the collar region, acupuncture points. 220 people were treated. With EAG, of which 90 men and 130 women aged 19 to 60 years. Against the background of the year-round therapy, hypertensive crises in these patients became rare, were not so severe and were more easily stopped. Patients for 2–3 years did without hospital treatment and without the calls of the "First Aid", they could stabilize their condition and maintain BP at a normal level for a long time, leading a fairly active lifestyle. The shifts of immunological and biochemical indices obtained against the background of the treatment performed indicate the positive effect of procedures on the course of the disease.

Keywords: arterial hypertension, phytolaserrophoresis, low-energy laser radiation.

УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: МЕХАНИЗМ ОПТИМИЗАЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РЕСУРСОВ

С.В. ЕЛИСЮТКИНА¹, В.В. БЕЛЯЕВ²

¹ Поликлиника РНПЗ, Рязань

² Институт экономики и управления, Тула

Под качеством медицинской помощи понимается совокупность характеристик медицинской помощи, направленных на удовлетворение потребности граждан в эффективном предупреждении и лечении заболеваний, повышения качества жизни и увеличении ее продолжительности. Зачастую мы можем сталкиваться с формальным подходом к текущей оценке работы врачей в практическом здравоохранении. Современные реалии не допускают отставания в совершенствовании технологий здравоохранения, поэтому формализация становится недопустимой. Конечной целью оценочной работы становится обеспечение как можно наиболее высокого качества медицинских услуг. Обеспечение прироста качества достигается улучшением организации работы медицинского учреждения и повышением доступности ресурсов, соответствующих стандартам.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, индикаторы качества, управление качеством медицинской помощи.

Обеспечение повышения качества медицинской помощи и совершенствование технологической базы учреждений здравоохранения невозможно без анализа качества медицинской помощи, осуществляемой организаторами здравоохранения [1, 2, 3]. Зачастую мы можем сталкиваться с формальным подходом к текущей оценке работы врачей в практическом здравоохранении. Современные реалии не допускают отставания в совершенствовании технологий здравоохранения, поэтому формализация становится недопустимой. При этом именно оценка качества медицинской помощи является экономическим рычагом влияния на стоимость медицинской услуги [2, 3].

Под качеством медицинской помощи понимается совокупность характеристик медицинской помощи, направленных на удовлетворение потребности граждан в эффективном предупреждении и лечении заболеваний, повышения качества жизни и увеличении ее продолжительности [5]. Качество медицинской помощи обычно оценивается по следующим критериям: доступность, адекватность, преемственность, действенность, эффективность, безопасность и своевременность.

На сегодняшний день оценка качества оказания медицинской помощи заключается в сравне-

нии реально оказанных медицинских услуг с разработанными Министерством здравоохранения РФ стандартами.

Конечной целью оценочной работы становится обеспечение как можно наиболее высокого качества медицинских услуг. Обеспечение прироста качества достигается улучшением организации работы медицинского учреждения и повышением доступности ресурсов, соответствующих стандартам. Важно, чтобы в оценке качества медицинской помощи оценивались не только данные о результатах, но и о ходе лечения. Вопросы оптимизации лечения не могут быть решены без экономической оценки методов и средств проводимой терапии. В идеальной модели клиническая эффективность должна сочетаться с экономической. Целесообразность проведения диагностических и/или лечебных мероприятий определяется при одинаковой полезности и минимальных затратах либо при одинаковых затратах и максимальной полезности. При этом надо понимать, что результативность в здравоохранении может распадаться на несколько промежуточных результатов (квазирезультатов) и именно поэтому бывает напрямую не связана с величиной фактических затрат [4]. Это может быть обусловлено различным сроком наступления эффекта от лечения. Например, при заболевании

суставов ранний — это противовоспалительный и обезболивающий эффект, поздний — эффект от реконструктивной операции на суставах или эндопротезирования.

Для минимизации ошибок при оценке качества медицинской помощи необходимо использовать количественные характеристики оцениваемых параметров и рассматривать все возможные альтернативные варианты. Числовые показатели, используемые для оценки качества медицинской помощи, называются индикаторами качества. Числовые значения, как правило, указываются в процентах. Например, это может быть отношение числа больных с сахарным диабетом и исследованным гликированным гемоглобином к общему числу больных с сахарным диабетом, обратившихся за медицинской помощью. Источниками для получения данных являются первичная медицинская документация и статистические отчеты. Пороговые значения индикатора качества — это интервал значений, установленный для оценки негативных явлений [5]. Индикаторы качества предназначены для мониторинга качества медицинской помощи, выявления отклонений и внесения изменений для улучшения процесса оказания медицинской помощи. Традиционные методы экспертизы также должны использоваться в постоянном режиме (обходы заведующего отделением, профессорские обходы, консилиумы, профильные комиссии, КИЛИ, клинико-анатомические конференции, годовые отчеты, индикатор работы койки и др.).

Современная модель управления качеством медицинской помощи невозможна без разрешения кадрового дефицита и непрерывного обучения персонала, совершенствования его знаний и навыков и внедрения информационно-вычислительных технологий [5]. Индикаторами, характеризующими численность и квалификацию медицинского персонала, могут быть, например, соотношение числа вакантных должностей участковых терапевтов к общему количеству штатных должностей или соотношения врачей, прошедших повышение квалификации в последние 5 лет, к общему количеству всех врачей лечебного учреждения.

Но все же на сегодняшний день основная причина неудовлетворительной работы медицинских учреждений — это неэффективность управления. Это можно проиллюстрировать закупкой дорогостоящего диагностического оборудования для больниц, не имеющих в штате сотрудников, обученных работе на нем; использование дорогостоящих фармпрепаратов при наличии аналогов с более низкой стоимостью, ли-

бо использование методов лечения, устранение побочных эффектов от которого будет требовать дополнительных затрат. В этот же ряд можно поставить назначение врачами дорогостоящих диагностических исследований, назначенных без показаний, не дающих в конкретном клиническом случае возможности проводить дифференциальную диагностику или не влияющих на назначение терапии. В качестве иллюстрации можно привести назначение анализа крови на содержание ИЛ-6 — провоспалительного цитокина, являющегося высокочувствительным, но низкоспецифичным показателем. Повышение его уровня возможно как при системных заболеваниях соединительной ткани, так и при сепсисе и онкопатологии, что делает его непригодным для проведения дифференциальной диагностики. Другой пример: назначение МРТ суставов при неосложненном остеоартрите (остеоартрозе) не влияет на тактику лечения и является избыточным обследованием.

Управление медицинскими учреждениями подчиняется общим законам теории управления. Результаты, согласно современным представлениям о достижении целей организацией, будут достижимы только в случае использования разделения функций и передачи сотрудникам функций ответственности, делегирования и согласования полномочий [6].

Результатами контроля качества медицинской помощи должен быть анализ полученных данных и улучшение организации лечебно-диагностических процессов. Использование индикаторов качества на разных участках работы позволяет выявлять проблемные участки и принимать меры. Например, может быть внесено изменение в организацию работы медицинского учреждения, возможно также проведение коррекции лечебно-диагностических планов. В лечебных учреждениях могут выявляться системные организационно-управленческие проблемы и случайные. К системным можно отнести дефицит кадров и их недостаточную квалификацию, нарушение установленных норм, недостаточную техническую оснащенность, нерациональное взаимодействие между отдельными структурами учреждения и др. Случайные проблемы легко устранимы, например, такие как поломка оборудования и др. [5].

Сама по себе индикация качества и регулярная экспертиза не будут иметь никакого значения для улучшения качества медицинской помощи без создания рабочих групп по устранению недостатков и целенаправленной разработки планов по исправлению выявленных проблем.

Примером работы по устранению недостатков может быть отказ от ненужных вмешательств и избыточного или неэффективного лечения. Основанием для изменения планов обследования или лечения, используемых в лечебном учреждении, могут быть клинические рекомендации и результаты научных исследований. К таким методам лечения с недостаточной эффективностью относятся, например, гипербарическая оксигенация или экстракорпоральные методы лечения, имеющие высокую стоимость и определенный риск побочных эффектов. Обеспечение безопасности процесса лечения определяется недопустимостью назначения пациенту препаратов без изучения лекарственного анамнеза, при наличии индивидуальных противопоказаний, из одной фармакологической группы с похожими лечебными и нежелательными эффектами из-за опасности их суммации, а также введенной в учреждении практикой обосновывать в медицинской документации каждое диагностическое и лечебное вмешательство.

Преимущество медицинской помощи на современном этапе должна обеспечиваться внедрением информационных технологий и ведением электронных историй болезни, облегчающих доступ к информации о пациенте при переходе его от одного специалиста или от одного лечебного учреждения к другому.

Доступность медицинской помощи обеспечить сложнее, поскольку она связана не только

с организацией работы, но и с кадровым обеспечением и техническим оснащением учреждения, что сопряжено с объективными сложностями в виде нехватки высококвалифицированных кадров и экономическими затратами.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Беседин А.Л., М.В. Петрушина М.В. Модернизация российского здравоохранения: гармонизация модели, системы управления и программно-целевого механизма развития//Клиническая медицина и фармакология. — 2016. — Т. 2, № 1. — С. 2–15.
2. Беседин А.Л., Петрушина М.В. Концептуальные предпосылки подготовки управленческих решений для формирования модели развития отечественного здравоохранения: системно-аналитический подход // Клиническая медицина и фармакология. — 2015. — №2. — С. 2–10.
3. Беседин А.Л. Менеджмент в российском здравоохранении//Вестник новых медицинских технологий.- 2002. — Т. IX, № 3. — С. 110–111.
4. Власов В.В. Медицина в условиях дефицита ресурсов., Москва, 2000, 438 с.
5. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: Методические рекомендации. — М., ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 60 с.
6. Григорьева Н.С., Чубарова Т.В. Современное здравоохранение: политика, экономика, управление. — М.: Авторская академия, 2013. — 344 с.

QUALITY MANAGEMENT OF MEDICAL CARE: MECHANISM FOR OPTIMIZING THE USE OF MEDICAL RESOURCES

S.V. ELISYUTKINA, V.V. BELYAEV

The quality of medical care is understood as a set of characteristics of medical care aimed at meeting the needs of citizens in the effective prevention and treatment of diseases, improving the quality of life and increasing its duration. Often, we can face a formal approach to the current assessment of the work of doctors in practical health care. Modern realities do not allow a backlog in the improvement of health technologies, so formalization becomes unacceptable. The ultimate goal of the evaluation work is to ensure the highest possible quality of medical services. Ensuring the quality increase is achieved by improving the organization of the work of the medical institution and increasing the availability of resources that meet the standards.

Keywords: quality of medical care, quality indicators, quality management of medical care.

СЛАБЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ КАК СРЕДСТВА ГАРМОНИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

А.А. ХАДАРЦЕВ

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Гармонизирующие, оздоравливающие воздействия на организм могут оказывать слабые информационные воздействия. В природе существуют источники различных видов информации — от полевой, электрической, молекулярно-химической, до различных типов биологической. На низких уровнях организации материи установлен феномен «запоминания» биосредами предшествующего электромагнитного воздействия. В биологических системах животного мира носителем информации также может быть вода, а, следовательно, и плазма крови. Это может объяснить заметные биологические и лечебные эффекты гомеопатических доз некоторых лекарств и микроэлементов. Практической биологии и медицине известен перечень слабых воздействий физических факторов, способных оказывать заметные гармонизирующие эффекты на уровне целостного организма.

Ключевые слова: биологические системы, информационные воздействия, психоэнергетические связи, электромагнитные волны, энергия.

Гармонизирующие, оздоравливающие воздействия на организм могут оказывать слабые информационные воздействия.

К слабым воздействиям на организм можно отнести воздействия всех известных внешних факторов, к которым организм хорошо приспосабливается при первых контактах без функциональных расстройств и без инициации цепи ответных реакций, ведущих к возникновению заболеваний. С этой позиции нельзя считать слабым воздействием влияние малых инфицирующих доз вируса, которые через некоторое время все же вызовут патологические изменения в организме. Слабые воздействия, особенно физической природы, могут иметь информационное значение для организма или какой либо его системы. Сверхслабый стимул, иногда способен вызывать в организме формирование памяти на уровне субклеточных, клеточных, тканевых и органных модулей.

В природе существуют источники различных видов информации — от полевой, электрической, молекулярно-химической, до различных типов биологической [1, 2, 3].

Поскольку информационно значимыми могут быть сигналы с очень низкой энергией, о реакции информационного характера на стимул говорят тогда, когда система (живой организм) реагирует на него с затратой (или выходом) значительно большей энергии, чем привнес данный стимул. О большом значении

для организма этой «малой информации» говорят следующие примеры: реакции глаза на единичные фотоны света, реакция пробуждения у молодой матери, если во сне беспокоится ее ребенок (реакция на слабый шорох, и т.п.) [4, 5, 6].

Слабые воздействия могут иметь информационное значение не только для нервной системы. Биофизикам известны механизмы взаимодействия неживого и живого по несенсорным каналам связи, например, вследствие перегруппировки молекул белков в двойном липидном слое клеточных мембран, изменении активности ионных каналов мембран, перестройки расположения молекул (их текстуры) жидких кристаллов в плазме клеток, включая клетки крови.

Наряду с общеизвестными способами, вероятно передача информации без переноса массы. Это было показано в опытах с бобами, когда химическое вещество, способное угнетать прорастание семян в растворе (ингибитор), вызывало тот же эффект при опосредованном воздействии. Ингибитор помещался в раствор в запаянной ампуле. По-видимому, вода считывала информацию, тормозящую прорастание бобов, из запаянной ампулы от ингибитора. Экспериментаторы утверждают, что это свойство вода сохраняла при комнатной температуре до двух часов, а в холодильнике — до нескольких суток, после чего ингибирующая информация исчезает (процесс диссипации) [7, 8].

В биологических системах животного мира носителем информации также может быть вода, а, следовательно, и плазма крови. В экспериментах (по Козыреву) показана возможность записи информации электромагнитной природы дважды дистиллированной водой. Информационным путем могут передаваться такие параметры как кислотность (рН), вязкость, кондуктометрические характеристики и характеристики, записываемые с помощью ядерно-магнитного резонанса [8, 9].

Кардинальным свойством живой системы-приемника является кроме способности извлечения полезной информации из Среды формирование памяти об обычных, сверхсильных и слабых воздействиях.

Говоря о слабых стимулах, американский ученый В. Р. Эй-ди, изучавший информационные воздействия электромагнитных излучений чрезвычайно низких интенсивностей на трансмембранные потоки ионов кальция и других клеточных катионов, заметил: *«За слабыми начальными событиями могут последовать резонансные квантовые взаимодействия, передаваемые через большие расстояния по мембране. Как модель, этот процесс обладает многими характеристиками туннельного эффекта, хорошо известного в полупроводниковых диодах».*

Установленным фактом является то, что ИК лазерное излучение и миллиметровые волны оказывают разные эффекты при воздействии на весь организм (либо на обширные зоны его поверхности) и на БАТ при акупунктуре. Так же и длинноволновые излучения, вероятнее всего, поглощаются не микроскопическими анатомическими образованиями, а эфемерными структурами, такими как нестабильные объединения водных молекул (кластеры), крупные молекулы других веществ со свойствами жидких кристаллов. Это может объяснить заметные биологические и лечебные эффекты гомеопатических доз некоторых лекарств и микроэлементов. Упомянутые образования не являются устойчивыми во времени, поэтому списанная или считанная ими информация может быстро разрушаться. Практической биологии и медицине известен перечень слабых воздействий физических факторов, способных оказывать заметные гармонизирующие эффекты на уровне целостного организма.

Наиболее распространенными факторами внешнего воздействия являются ЭМИ приборов и тела человека. В экспериментах со здоровыми и больными с различной патологией оценены малоизученные реакции биосубстратов на кратковременное (с одной до 60 минут) низкоинтенсивное воздействие синусоидального переменного магнитного поля (ПеМП) частотой 50 П

(генератор — физиотерапевтический аппарат МАГ — 30-4) и комплекс полей излучаемых ладонной поверхностью кисти оператора. Облучению подвергались цельная кровь, ее сыворотка или плазма, а также смеси крови с растворами полиэтиленгликоля, некоторых Сахаров и солей. Эксперимент состоял из трех одновременно проводимых частей: Из одной и той же пробы крови или другого субстрата готовили препараты, которые подвергались кратковременному воздействию низкоинтенсивного ПеМП (опыт 1) и комплекса биологических полей (КБП), генерируемых ладонной поверхностью кисти человека-оператора (опыт 2). Третьи (контрольные) препараты никаким дополнительным воздействиям в ходе экспериментов не подвергались. В качестве операторов выступали люди с обычными психофизиологическими характеристиками.

Проведено исследование более 100 проб. Установлены следующие факты:

- воздействие изучаемых полей вызывает существенные изменения тизиограм исследованных сред на уровне комплексов молекул биосубстратов — т.н. специфических тизиографических структур (СТС);
- ПеМП И КБП вызывает заметные изменения мембран клеток крови.
- тестируемые поля способны изменять время (скорость) формирования СТС.

Установлено, что «неживые» ПеМП прибора и КБП кисти человека вызывают сходные реакции, а именно:

- в отношении жидких сред:
 - сокращение по сравнению с контролем времени формирования СТС крови, слюны и растворов других биосубстратов;
 - изменение ультраструктуры отдельных СТС, всей тизиограммы либо отдельных ее зон — периферической, средней, центральной;
- в отношении мембран эритроцитов:
 - изменение скорости вторичной релаксации эритроцитов;
 - изменение вектора трансформации этих клеток в рамках подгрупп квантитативной эритрограммы.

При сочетании одновременном воздействии ПеМП и КБП человека на динамическую фазу формирования СТС возможно получение искажений в автоволновых и фрактальных специфических ультраструктурах, по сравнению с СТС, формирующихся лишь под влиянием «неживого» излучения генератора ПеМП [10, 11, 12].

Основные эффекты, наблюдаемые при таких воздействиях представлены в табл. 1.

**Изменения клеток крови, сыворотки и их смесей
с некоторыми химическими веществами под воздействием ПеМП (50 Гц) и КПБ человека**

№№	Наблюдаемые изменения	Действующий фактор
МАКРОУРОВЕНЬ		
1)	Ускорение оседания эритроцитов в поле низкой частоты	ПеМП
2)	Изменение траекторий циркуляции эритроцитов в объеме капилляра при постановке СОЭ по Матлиеву	ПеМП
3)	ускорение формирования СТС на 5–10 мин и более на 3–5 мин на 1–5 мин	ПеМП при экспозициях 30 мин при экспозициях 10 мин при воздействии КПБ в течение 5–10 мин
4)	изменение формы препарата	ПеМП, КПБ
5)	изменение ширины краевой или средней зоны препарата	ПеМП, КПБ
6)	изменение числа чередующихся полос (макроавтоволн) в препарате	ПеМП
7)	изменение ширины и ультраструктурных характеристик «полюса», где заканчивается формирование препарата	ПеМП, КПБ
8)	изменение скорости вторичной релаксации эритроцитов	ПеМП, КПБ
9)	изменение вектора трансформации дискоцитов, либо восстановление дискоидной или стоматоцитной конфигурации эхиноцитами через промежуточные конфигурации клеток с условно-полиморфными стомами	ПеМП, КПБ
10)	Динамические изменения характера эхиноцитограмм: а) увеличение числа шипов и спикул либо сферулирование эхиноцитов б) изменение распределения эхиноцитов по группам Эх-I, Эх-11, Эх-Ш, Эх-IV	ПеМП КПБ
УРОВНИ: ИОННЫЙ, МОЛЕКУЛЯРНЫХ И МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ		
11)	Повышение скорости формирования СТС в растворах солей, некоторых Сахаров, полиэтиленгликоля и др.	Наиболее заметно на последних минутах формирования препаратов при длительностях воздействия ПеМП более 5 мин и КПБ более 10 мин.
12)	Изменение числа полупрозрачных (автоволновых) структур в краевых и средних зонах препаратов	ПеМП, КПБ при различных экспозициях
13)	Изменение микроскопических линейных характеристик СТС К-1 и К-2 сыворотки и крови, величины, углов наклона, «фрактальных узлов» и ветвлений кристаллитов в растворах из рабочих смесей белков, Сахаров и некоторых солей.	ПеМП, КПБ
14)	Изменение закономерностей формирования звездчатых и розеткообразных СТС (замена темных пиков автоволновых структур внутри розеток на светлые, т.е. изменение светопропускания на светопоглощение) либо превращение звездчатых и крестовидных СТС в бесформенные рыхлые, линейные либо снопообразные	ПеМП КПБ
15)	Превращение розетчатых СТС в линейные, прямолинейных дендритных СТС в извитые или закругляющиеся	КБП

На низких уровнях организации материи установлен феномен «запоминания» биосредами предшествующего электромагнитного воздействия [12, 13].

Раствор для исследования интенсивности хемилюминесценции плазмы с клетками и с трипептидом (1 мл среды Хэнкса, 50 мкл сыворотки, 50 мкг люминола — до $C = 10^6$, формилметионин-лейцин-фенилаланин — до 10^{17}) подвергался воздействию ПеМП 50 Гц до 1,5 часов.

Просмотр контрольного (без воздействия ПеМП) и опытного препарата (облученного) через час после оценки пробы на хемилюминометре,

где было установлено существенное повышение интенсивности хемилюминесценции, показал, что тезио-графические отличия регистрировались во всех контролируемых зонах. Микроскопические картины краевых зон контрольных препаратов были представлены последовательными «волнами» зерноподобных, розетчатых и дендритных СТС с мелкими буллами на верхушках. В средней зоне определялись розетки с мелкими зерноподобными буллами. В центральных зонах выявлялись крестообразные и ромбовидные структуры. В облученных препаратах краевая зона окаймлялась «травянистыми» СТС, от которых

в среднюю зону устремлялись дендриты с крупными ромбовидными «булавами». В центральной зоне преобладали бесформенные округлые «глыбчатые» СТС.

Еще через час опытная прежная проба делилась на 2 части, и эти части подверглись воздействию КБП. Препараты помещались на экран из оргстекла (контроль), под второй препарат подводилась на расстояние 1 см ладонь в зоне проекции точки Лао-гун на 5 минут. Установлено, что сенсibilизированная воздействием ПемП проба из смеси биосубстрата в среде Хэнкса с тетрапептидом и люминолом оказалась повышено чувствительной к воздействию КБП. СТС в пробе, не подвергавшейся воздействию КБП, была близкой к описанной выше как опытная проба. СТС пробы, подвергшейся воздействию КБП, характеризовалась увеличением «шага» между концентрическими автоволновыми структурами, увеличением в 2–2,5 раза размеров дендритных СТС промежуточной зоны, появлением между этими структурными элементами крупных ромбовидных СТС. Если учесть, что первый препарат сформировался за 10 минут, а второй за 5,5 минут, то можно заключить, что под влиянием КБП заметно ускоряется процесс формирования СТС биосубстрат; предварительно подвергнувшегося воздействию ПемП.

Таким образом, удалось зарегистрировать сходные реакции жидких биосубстратов и клеток крови на воздействия ПемП частотой 50 Гц и КБП. Вместе с тем при общей направленности изменений динамической фазы формирования СТС, воздействия комплекса излучений биообъекта имеет существенные особенности. Вероятно, это обусловлено различиями физической природы активно действующих факторов этих двух излучателей.

В проведенных совместно с ученым-химиком В.А. Муромцевым исследованиях были выявлены факты, свидетельствующие о том, что биологически значимая информация, отражающая состояние крови и других клеток организма, записывается на субклеточном уровне и на уровне биологических жидкостей организма. Так, наблюдая с помощью люминесцентной микроскопии за изменениями формы живых клеток, мы обнаружили, что при сопровождающих эти изменения нарушениях здоровья, заметно изменяется характер и интенсивность свечения клеток в ультрафиолетовом и синем свете. Это оказалось верным не только в отношении свечения эритроцитов, но и в отношении сперматозоидов человека, выполняющих, как известно, роль информационного генетического банка данных (рис. 1). У сперматозоида человека в ультрафиолетовом свете наиболее активно светит передняя часть головки клетки.

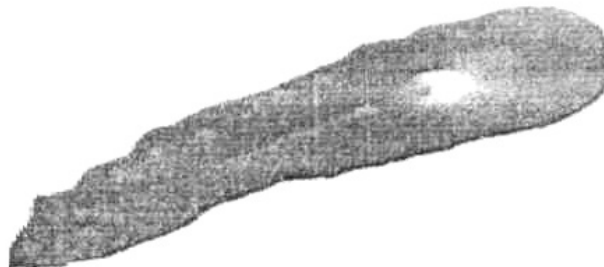


Рис. 1. Аутофлуоресценция сперматозоида в УФ-лучах

Перечисленные результаты исследований позволили предположить возможность оздоравливающего влияния энергоинформационных матриц (кристаллов меди), выращенных по технологии, которую В.А. Муромцев назвал духовно-физической техникой работы с информацией Первисточника. Дальнейшие исследования, по его мнению, подтвердили данное предположение [14, 15].

На функции крови и организма могут влиять видимый свет, лазерные излучения и космические лучи. Роль проводников этих лучей к тканям могут играть волосы, оказавшиеся своеобразными световодами — волноводами. Недавно в США физикам удалось, как будто, остановить луч света. Для этого использовались устройства, в которых помещались жидкости и газы, несколько замедляющие скорость распространения света. Кровь человека защищена от большей части светового потока различными экранами (кожа, подкожная клетчатка, стенки сосудов). Если же свет подвести непосредственно в сосуд, то организм больного человека реагирует на это как на сильное и эффективное лекарство. В наших наблюдениях при исследовании эритроцитов, облучавшихся как видимым обычным, так и лазерным (когерентным) светом было установлено, что разные эритроциты ведут себя по отношению к световому потоку по-разному. Так, в наших опытах с облучением крови лазером было установлено, что часть эритроцитов, как бы становилась препятствием для света, а другие эритроциты, наоборот, концентрировали световую энергию настолько, что лазерный луч прожигал в эритроцитах микроотверстия. Следовательно, вполне возможно, что эритроциты являются природными устройствами, использующими при необходимости эффекты остановки света или изменения его направления и силы (то есть переадресовки). Возможно, в этом большая роль принадлежит простейшим биохимическим молекулам, ведь известно, что, например, янтарная кислота хвои и коры хвойных деревьев может отражать космические электромагнитные волны. Это вещество, наряду с действием озона и запаха хвои, способ-

ствуется возникновению реакций восстанавливающих здоровье (саногенной направленности) у ряда категорий больных. Малые дозы янтарной кислоты, принятые внутрь оказались, кроме того, способными замедлять старение человеческого организма. Физики предположили, что остановка луча света сопровождается остановкой бега времени. Возможно, это один из новых механизмов излечения, который достоин внимательного рассмотрения [16].

В публикациях западного ученого Р. Гербера поднят вопрос о «тонких энергетических полях», которым приписывается участие в «вибрационных механизмах исцеления», имея в виду механизмы резонанса. При этом он исходит из того, что вещество — это одна из форм энергии (второй такой формой может быть свет), а человек и его системы, с этих позиций больше, чем сумма химических соединений. Ему, его системам, в том числе клеткам крови, «присущи свойства голографичности и биоэнергетической матричности». Показано, что биополе вокруг растущего биологического объекта имеет форму взрослому объекту. При исследовании клеток на микроскопическом уровне складывается впечатление, что микроскопические «пробы» вещества представляют собой «застывший свет». Подразумевается, что между клетками имеется тонкое энергетическое взаимодействие, похожее на взаимодействие электронных вибраций. Это взаимодействие можно изменить за счет информации, привносимой в систему с помощью «гомеопатических энергетических толчков». Р. Гербер утверждает, что существуют также обратные потоки информации. Даже капля крови скорее является динамически изменяющейся голограммой, «живым букетом информации», нежели застывшим моментальным снимком. Поэтому капелька крови способна оставаться в динамическом равновесии со своим источником, даже если ее отделяет от этого организма значительное расстояние. Поскольку каждому организму свойственны определенные частотные характеристики крови, постольку, очевидно, что их индивидуальность может быть изменена посредством переливания крови. При этом могут быть нарушены тонкие (психоэнергетические) связи между целым организмом-хозяином и отдельными объемами крови [17, 18, 19].

Такой же вывод вытекает из гипотезы отечественного исследователя А. И. Гончаренко о терминальном отражении в организме. Кроме того, она проливает новый свет на механизмы тонкого взаимодействия между элементами крови и организмом, поскольку органы и даже клетки с помощью электромагнитных полей работают с конкретными эритроцитами. Вернее, каждый орган или анатомическая структура взаимодействуют с осо-

быми порциями эритроцитов, имеющих конкретные магнитные характеристики, которые зависят от их загруженности газами и другими веществами. Эта гипотеза говорит о том, что в гармонично работающем организме каждый участок тела человека получает свою, предназначенную только для него порцию крови с подходящими биофизическими характеристиками, что обуславливает оптимальный обмен веществ и, вообще жизнедеятельность. Эта уникальность свойств каждой порции крови формируется в желудочках сердца во время его систолы, поскольку, попавшая туда кровь в это время как бы пробуравливается *микрофонтанчиками крови из мельчайших сосудов Тебезия* в стенках сердца. По данным Гончаренко, это микрофонтанирование обеспечивает получение эритроцитами каждой порции крови определенных зарядовых и информационных характеристик, которые по выходу крови из желудочков сердца в сосуды окажутся способными резонировать лишь с клетками конкретного (предназначенного) участка тела. Естественно, что при нахождении человека в неблагоприятных условиях окружающей среды, при заболеваниях сердца и поражении желудочков этот процесс нарушается, что приводит к информационной дисгармонии, наряду с ухудшением кровообращения и газообмена. Учет этих резонансных реакций и механизмов при определенных условиях может быть использован для восстановления нарушенного здоровья человека [19].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Антипов В.В., Давыдов Б.И., Тихончук В.С. Биологическое действие электромагнитных излучений микроволнового диапазона // Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1980. — Т. 40. — 222 с.
2. Артюхов В.Г., Ковалева Т.А., Шмелев В.П. Биофизика: Учеб. пособие. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 1994. — 336 с.
3. Бинги В.Н. Спинальные механизмы биологических эффектов слабых магнитных полей // Тез. докл. 4-го Международного Путинского Симпозиума «Корреляции биологических и физико-химических процессов с космическими и гелио-геофизическими факторами» (Пушино, Московская область, 23–28 сентября 1996). — Пушино, 1996. — С. 124–125.
4. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача-Екатеринбург: Издательско-полиграфическое предприятие «Уральский рабочий», 1994. — 384 с.
5. Дубров А.П. Взаимодействие живых систем со временем и пространством // Сознание и физическая реальность, — 2003, — Т. 8, № 3. — С. 51–60.
6. Зубрилов С.П. Физическая активации растворов, — Л., 1989. — 176 с.
7. Игнатъев В.В., Кидалов В.Н., Рымкевич П.П., Самойлов В.О. Массоперенос компонентов плазмы крови

- через плазмолемму эритроцитов в поле центробежных сил // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова РАН, — 1996. — Т. 82, № 5–6. — С. 72–75.
8. Игнатъев В.В., Кидалов В.Н., Самойлов В.О., Суббота А.Г., Суховецкая Н.Б., Сясин Н.И. Реакция эритроцитов движущейся крови млекопитающих на действие постоянных и импульсных электромагнитных полей низкочастотного диапазона // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1995. — Т. 81, № 12. — С. 115–120.
 9. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Сясин Н.И., Якушина Г.Н., Краюхин А.В. Аутофлуоресценция нативных тканей и клеток крови и ее значение для медицинской практики. / Под ред. А.А. Хадарцева. — Кисловодский Л.Д. Реакции живых систем на слабые адекватные им воздействия // Электромагнитные поля в биосфере. — М: Наука, 1984. — Т. 2. — С. 16–26.
 10. Лушнов М.С., Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Еськов В.М. Влияние ритмов геокосмоса на функциональное состояние организма и систему крови: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева. — Санкт-Петербург — Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2007. — 188 с.
 11. Никитин М.В. Инновации восстановительного лечения (системный анализ и управление эффективностью на санаторно-курортном этапе реабилитации) в семейных здравницах больных с дисметаболической патологией: Автореф. дис. ... д.м.н. — Сочи, 2007. — 45 с.
 12. Овсянникова Т.Н., Свешникова Л.В., Човнюк Ю.В. Пространственно-временная эволюция нелинейных волн в деформируемых биосредах и телах, находящихся в электромагнитном поле. // Вестник новых медицинских технологий. — 2000. — Т. VII, № 3–4. — С. 23.
 13. Опалинская А.М., Агулова Л.П. Влияние естественных и искусственных электромагнитных полей на физикохимические и элементарную биологическую системы. (Экспериментальные исследования). — Томск: Изд-во Томск, ун-та, 1984. — 190 с.
 14. Семяня И.Н. Проблема влияния космогеофизических факторов на формирование свойств развивающихся организмов в период раннего онтогенеза // Авиакосмическая и экологическая медицина, — М., 1995. — Т. 29. № 3. — С. 8–12.
 15. Удальцова Н.В. Об отнесении макроскопических флуктуации в водных растворах белков и других веществ к классу флуккер-шумов // Биофизика. — 1982. — Т. 27, вып. 3. — С. 529–531.
 16. Уракова Т.Ю. Воздействие внешних факторов на формирование адапционных реакций организма человека / Т.Ю. Уракова, Н.А. Агаджанян, Г.М. Коновалова, Р.Ш. Ожева // Новые технологии. — 2010. — № 2. — С. 127–130.
 17. Фильченков В.М., Гаврилюк Б.К., Мирошников А.И., Ажермачев А.К. Действие неоднородного электрического поля на клеточные суспензии // Электромагнитные поля в биосфере. — М.: Наука, 1984. — Т. 2. — С. 232–242.
 18. Хлебцова Е.Б. Защита и восстановление организма в условиях действия негативных факторов геофизических зон прикаспийской впадины: Автореф. дис. ... д.м.н- М.: Москва, 2009. — 39 с.
 19. Яшин А.А. Принципы формирования материальных уравнений электродинамики живых систем // Вестник новых медицинских технологий. — 2000. — Т. VII, № 3–4, С. 54–56.

WEAK INFORMATION IMPACTS AS A MEANS OF HARMONIZATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ORGANISM

A.A. KHADARTSEV

Harmonizing, health-improving effects on the organism can have weak information effects. In nature, there are sources of various types of information — from field, electrical, molecular-chemical, to various types of biological. At low levels of the organization of matter, the phenomenon of “remembering” the biomedica of the previous electromagnetic influence is established. In biological systems of the animal world, the carrier of information can also be water, and, consequently, blood plasma. This can explain the noticeable biological and therapeutic effects of homeopathic doses of certain medicines and microelements. Practical biology and medicine is known for a list of weak effects of physical factors that can have noticeable harmonizing effects at the level of the whole organism.

Keywords: *biological systems, information effects, psychoenergetic connections, electromagnetic waves, energy.*