
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.721-002.77

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ.

Л. Н. Шилова¹, О. П. Слюсарь², А. С. Чернов^{1, 2}

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ,
²ГУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25,
областной ревматологический центр

Проведен анализ использования основных методов лечения больных анкилозирующим спондилитом на примере Волгоградской области. Показана большая роль ранней диагностики заболевания и назначения адекватной терапии. Отмечена высокая эффективность генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, биологическая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты.

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN THE VOLGOGRAD REGION

L. N. Shilova¹, O. P. Slyusar², A. S. Chernov^{1, 2}

¹Volgograd State Medical University,
the Department of hospital therapy, military field therapy
with a clinical course of rheumatology of Department for Continuing Education,
²Municipal healthcare institution city, clinical emergency hospital № 25, a regional rheumatology center

We analyzed the use of the main methods of treatment of patients with ankylosing spondylitis on in the Volgograd region. The study demonstrated a significant role of early diagnosis of the disease and of administration of adequate therapy. Higher effectiveness of genetically engineered biological products was observed.

Key words: ankylosing spondylitis, biological therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) — хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением позвоночника (спондилит), крестцово-подвздошных суставов (сacroiliит), во многих случаях — периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит), у части больных глаз (увеит), сердца, аорты и других внутренних органов [1]. Распространенность АС в России составляет от 0,2 до 2 % [3].

Актуальность проблемы АС обусловлена поздним выявлением, поражением лиц молодого возраста, следствием чего являются: ранняя инвалидизация, падение качества жизни, повышение риска фатальных кардиоваскулярных событий, множественные висцеральные осложнения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ сроков постановки диагноза и выбора терапии больных анкилозирующим спондилоартритом в медицинских учреждениях г. Волгограда и области.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были проанализированы данные анамнеза пациентов и различные препараты, применяемые в лечении больных анкилозирующим спондилитом в нашем регионе. Для этих целей был проведен ретроспективный анализ историй болезни больных, проходивших лечение в условиях ревматологического отделения ГУЗ ГКСМП № 25 г. Волгограда, а также данные отчетов главного внештатного специалиста ревматолога Волгоградской области О. П. Слюсарь.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Достижениями последнего десятилетия в ревматологии является в первую очередь определение современной тактики лечения больных до достижения цели — значительного снижения активности или клинической ремиссии, во-вторых, использование генно-инженерных биологических препаратов, позволяющих значительно изменить течение болезни [3]. Согласно рекомендациям международных организаций и Ассоциации Ревматологов России, лечение больных анкилозирующим спондилоартритом включает в себя несколько групп препаратов, тактика их назначения представлена в табл. 1.

Ежегодно в отделении ревматологии ГУЗ ГКСМП № 25 г. Волгограда проходит лечение более 1600 боль-

ных. Вторым заболеванием по числу госпитализаций является анкилозирующий спондилит [4] (рис).

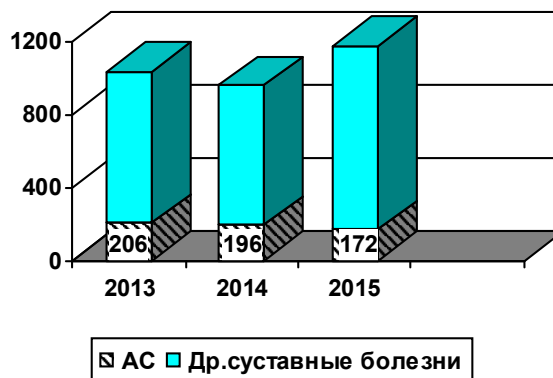


Рис. Частота АС в группе суставной патологии

Таблица 1

Рекомендации ASAS по лечению спондилоартрита

Терапия СпА	Аксиальный СпА	Периферический СпА при наличии аксиального СпА	Периферический СпА
Лечение первой линии	≥2 НПВП, ≥ 4 недель, физиотерапия	≥2 НПВП, ≥ 4 недель, физиотерапия	≥ 4 недель, физиотерапия
Резистентность к НПВП, высокая активность ≥ 4 недель (BASDAI ≥ 4)	Ингибиторы ФНО	Одна локальная инъекция ГКС, СУЛЬФ или другие базисные препараты, ингибиторы ФНО	Одна локальная инъекция ГКС, СУЛЬФ или другие базисные препараты
Резистентность к ГИБП ФНО	Переключение на другой ФНО	Переключение на другой ФНО	

Примечание. СпА — спондилоартрит, СУЛЬФ — сульфасалазин, ГКС — глюкокортикостероиды, ФНО — фактор некроза опухоли, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

В настоящее время в Волгоградской области зарегистрировано 392 больных с данным диагнозом (2015 г.), из которых 78 % — мужчины, более 50 % больных в возрасте от 25 до 50 лет. Из анамнеза больных выявлено, что большая часть пациентов обратились к врачу в сроках от 2 до 5 лет от начала болезни. Более 80 % больных обратились и наблюдались у терапевта или невролога. К сожалению, средний период направления пациента к ревматологу составил $(1,3 \pm 1,1)$ года. Окончательный диагноз был поставлен в среднем через $(9,2 \pm 1,2)$ года. Эти цифры сопоставимы с мировой статистикой и, конечно, необходимо более активное выявление заболевания при первичном обращении пациента к врачу.

При анализе терапии, принимаемой нашими пациентами, получены следующие результаты (табл. 2)

Таблица 2

Качественный состав базисной терапии у пациентов АС в 2015 г.

Препарат	Количество пациентов, получающих препарат N	%
НПВП	298	76
Метотрексат	24	6
Сульфасалазин	111	28
ГКС	60	15

Как видно из табл. 2, к сожалению, не все больные принимают НПВП в постоянном режиме, что сейчас считается абсолютно необходимым. Показанием для назначения ГКС при АС в настоящее время является лишь наличие системных поражений (аортит и т. д.). Большая часть пациентов, принимающих ГКС в нашем наблюдении, связана с давним назначением препарата. Адекватная базисная терапия больных АС с добавлением ГИБП позволила снизить прием ГКС на 80 %. Кроме того, все пациенты, особенно на стационарном этапе занимаются лечебной физкультурой [2].

Большим достижением современной медицины в настоящее время является возможность назначения больным АС генно-инженерных биологических препаратов. Для этой патологии наиболее эффективными являются ингибиторы ФНО. В нашем регионе 101 (26%) человек получает ГИБП, распределение больных, получающих эти препараты, представлено в табл. 3.

Таблица 3

Количество пациентов АС, получающих ГИБП в Волгоградской области (2015 г.)

ГИБП	Количество больных
Инфликсимаб	30
Этанерцепт	48
Адалимумаб	22
Голimumаб	1

Инициация терапии ГИБП в ревматологических отделениях Волгограда проводилась 96 больным, наиболее активно в этом направлении работает областной ревматологический центр на базе ГУЗ ГKBСМП № 25. 70 % пациентов находятся на монотерапии ГИБП, 30 % — в сочетании с другими базисными препаратами. 7 % больных, получающих ГИБП, продолжают принимать ГКС.

Принимают инфликсимаб 30 человек, из них 3 — более 8 лет с устойчивым положительным эффектом. У 5 пациентов инфликсимаб заменен на этанерцепт из-за ускользания эффекта. Среди больных, принимающих этанерцепт, 5 получают препарат более 4 лет с устойчивым эффектом, 3 больным увеличен интервал между введениями (50 мг в 2 недели). 1 пациенту после 3 лет клинико-лабораторной ремиссии этанерцепт был отменен, пациент остался на терапии НПВП, ремиссия сохраняется 6 месяцев.

При анализе побочных реакций и нежелательных явлений, возникших у больных на фоне приема ГИБП, нами выявлено, что у 5 пациентов, принимавших инфликсимаб, наблюдалось ускользание эффекта, у 1 — крапивница, у 1 — алопеция. Среди больных, получающих этанерцепт, у 1 — ускользание эффекта. При назначении адалимумаба у 2 больных не получен положительный эффект, а у 1 — аллергическая реакция. Таким образом, в процессе лечения ГИБП нами получен высокий профиль безопасности и эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, проведенный нами анализ показал высокую актуальность и социальную значимость изучения анкилозирующего спондилоартрита. Остается проблемой ранняя диагностика заболевания и, соответственно, назначение адекватной терапии. Необходимо улучшить

первичный диагностический этап, вероятно, за счет проведения обучающих школ для терапевтов и неврологов, к которым наши потенциальные больные обращаются в первую очередь.

Нами выявлена высокая эффективность и безопасность биологической терапии. Длительное успешное применение ГИБП позволяет эффективно контролировать активность АС, сохраняя социальную активность и качество жизни у данной категории пациентов, что, в свою очередь, определяет высокую комплаентность больных проводимому лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В. В., Годзенко А. А. Ревматология. Клинические лекции. — М., 2014. — С. 124.
2. Мандриков В. Б., Коршунов О. И., Вершинин Е. Г. Введение в теорию и методику лечебной физической культуры. — Волгоград, 2013.
3. Насонов Е. Л. Национальное руководство по ревматологии / Под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. — 320 с.
4. Шилова Л. Н., Чернов А. С., Фофанова Н. А., Слюсарь О. П. Клинико-эпидемиологические особенности ревматологической патологии у взрослого населения Волгограда в 2008—2011 г.г. // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2013. — № 1. — С. 7—9.

Контактная информация

Шилова Людмила Николаевна — д. м. н., заведующая кафедрой госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ludshilova@mail.ru

ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ДЕТСКОМ СТАЦИОНАРНОМ УЧРЕЖДЕНИИ

Т. А. Ефремова¹, А. А. Корсунский², О. С. Медведев¹

¹Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,

²Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского

Департамента здравоохранения г. Москвы,

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Проведен анализ практики фармакотерапии внебольничной пневмонии в детском стационарном учреждении, предложены организационные инструменты повышения качества оказываемой медицинской помощи в условиях действующих нормативных правовых документов-стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций. Эффективным инструментом повышения качества фармакотерапии может быть карта мониторинга реализации фармакотерапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, стандарт медицинской помощи, клинические рекомендации, качество медицинской помощи, карта мониторинга реализации фармакотерапии.

QUALITY IMPROVEMENT OF PHARMACOTHERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PEDIATRIC HOSPITAL

T. A. Efremova¹, A. A. Korsunsky², O. S. Medvedev¹

¹Moscow Lomonosov State University Lomonosov Moscow State University,

²Children's City Clinical Hospital № 9 named after G. N. Speranskii

Department of Health in Moscow,

First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov

Pharmacotherapy of community-acquired pneumonia in in-patient children's healthcare institution was analyzed, some organizational instruments of increasing the quality of medical care under the current legislation are being offered, i.e. the compliance with medical care standards and clinical guidelines. A map of monitoring pharmacotherapy implementation may serve as an instrument of increasing the quality of medical care.

Key words: community-acquired pneumonia, medical care standard, clinical guidelines, medical care quality, map of monitoring pharmacotherapy implementation.

Согласно ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан» (ст. 79) медицинская деятельность организуется и осуществляется в соответствии с порядками оказания и на основе стандартов медицинской помощи. Законодательно закреплена роль стандартов и клинических рекомендаций при проведении экспертизы качества медицинской помощи. На основе порядков, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций (протоколов лечения) формируются критерии оценки качества медицинской помощи (ч. 2 ст. 64 ФЗ-323). Однако стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации не во всех случаях гармонизированы между собой [1, 4]. В этой связи разработка и реализация мероприятий по эффективному введению стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций в практику учреждения здравоохранения представляется актуальной задачей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка предложений по совершенствованию фармакотерапии внебольничной пневмонии в детском стационарном учреждении здравоохранения в соответствии с положениями действующих нормативных правовых документов в отношении стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций.

Внебольничная пневмония была выбрана в качестве модельного объекта исследования ввиду высокой актуальности проблемы. По данным экспертов заболеваемость пневмонией среди детей (0—14 лет) в нашей стране колеблется в пределах 800—1000 случаев на 100 тыс. детского населения (рис.). По данным ВОЗ пневмония является важнейшей отдельно взятой инфекционной причиной смертности детей в мире — 15 % всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет. Наиболее уязвимой группой являются дети, не привитые вакциной для профилактики пневмококковых инфекций.

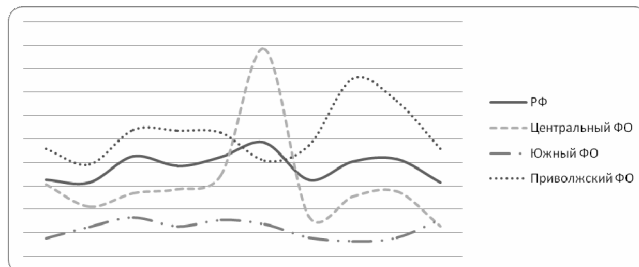


Рис. Динамика числа случаев пневмонии среди детей от 0 до 14 лет с 2005 по 2014 гг. (на основе данных ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России)

В России с 2014 г. проводится иммунизация детей против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок, что следует учитывать при формировании стратегии фармакотерапии внебольничной пневмонии. В частности, после введения в клиническую практику вакцин для профилактики пневмококковых инфекций наблюдалось увеличение в этиологической структуре заболевания доли серотипов *S. pneumoniae*, не входящих в вакцины, и повышение резистентности возбудителя к антибиотикам [7—9].

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации указанной цели проведен анализ текущей практики фармакотерапии внебольничной пневмонии в детском стационарном учреждении на предмет соответствия утвержденным стандартам и клиническим рекомендациям, а также соответствия отдельных назначений лекарственных препаратов инструкциям по медицинскому применению.

Для анализа текущей практики фармакотерапии в детском учреждении по предварительно разработанным критериям было отобрано 200 историй болезней пациентов, госпитализированных для прохождения стационарного лечения в период с января 2012 по декабрь 2013 гг.

Критериями включения были:

- клинический диагноз внебольничная пневмония, подтвержденный рентгенологически, среднетяжелое течение заболевания;
- детский возраст до 18 лет;
- отсутствие досрочного прерывания госпитализации в стационаре по инициативе родителей или иных внешних причин;
- отсутствие в анамнезе факта установления диагноза заболевания нервной системы или психической сферы;
- отсутствие в анамнезе факта установления диагноза врожденного или наследственного заболевания;
- отсутствие нарушения функции печени и почек.

Из отобранных историй болезней извлекали комплекс данных о пациенте и общей характеристике случая госпитализации; основном и сопутствующих заболеваниях; результатах диагностических тестов на *M. Pneumonia*, *C. Pneumonia*, хламидии и другие бактериальные оппортунистические инфекции, вирусы, грибы; фармакотерапии первой линии и сопутствующем лечении. Отобранные данные обобщены, после чего проведен сравнительный анализ с целью выявления соответствия фармакотерапии внебольничной пневмонии следующим параметрам:

- стандарту специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести, распространяющемуся как на внебольничную, так и госпитальную формы заболевания (Приказ Минздрава России № 1658н от 29.12.2012 г.);
- российским клиническим рекомендациям (Чучалин А. Г. и др. «Внебольничная пневмония у детей:

распространенность, диагностика, лечение и профилактика»);

— зарубежным клиническим рекомендациям (Bradley J. S., et al. «The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America»);

— показаниям и противопоказаниям к применению, а также режиму дозирования, изложенных в инструкциях по медицинскому применению отдельных лекарственных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что при эмпирической антибактериальной терапии основным антибиотиком, применяемым при терапии внебольничных пневмоний у исследуемой группы пациентов, был препарат группы цефалоспоринов III поколения — цефтриаксон, который назначался примерно в 70 % случаев, часто в комбинации с макролидами при подозрении на атипичную пневмонию. Реже, вплоть до отдельных случаев, назначались следующие антибиотики (в порядке уменьшения частоты применения): цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) в комбинации с аминогликозидами (амикацин), амоксициллин/клавуланат в комбинации с макролидами, линкозамиды (линкомицин) в комбинации с макролидами, цефалоспорины IV поколения (цефепим), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) в комбинации с тетрациклинами (доксициклин), амфениколы (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат), гликопептиды (ванкомицин), карбапенемы (меропенем).

Применяемые в учреждении антибактериальные препараты соответствуют перечню лекарственных препаратов стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести, в котором для лечения пневмонии в условиях стационара рекомендовано использовать комбинированные препараты аминопенициллинов и ингибиторов β -лактамаз (рекомендуемая в стандарте частота назначения 0,6; то есть в 60 % случаев), аминопенициллины (0,21), цефалоспорины II поколения (0,1), цефалоспорины III поколения (0,15), макролиды (0,2) и фторхинолоны (0,3). Последние, однако, имеют ограничения на применение в детском возрасте в соответствии с инструкцией по применению. Отличия от прописанной в стандарте частоты применения цефалоспоринов III поколения и препаратов группы пенициллина объясняются локальными особенностями чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам, клинической картиной и тяжестью заболевания.

Проводимая антибактериальная терапия также соответствует российским рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии у детей, которым для эмпирической фармакотерапии в стационаре предписывают применение аминопенициллинов и ингибиторов

β-лактамаз совместно с макролидами или же цефалоспорины II—III поколения совместно с макролидами [5].

Проводимая антибактериальная терапия не противоречит и зарубежным рекомендациям. В рекомендациях Педиатрического общества инфекционных болезней и Общества инфекционных болезней Америки эмпирическое лечение внебольничной пневмонии у детей в условиях стационара дифференцировано в зависимости от того, проводилась ли иммунизация против *H. influenzae* типа *b* и *S. pneumoniae*, а также от данных о региональной резистентности к пенициллинам инвазивных штаммов пневмококков и предполагаемой этиологии внебольничной пневмонии. Если пациент не был иммунизирован против указанных возбудителей и уровень региональной антибиотикорезистентности пневмококков высок, при подозрении на бактериальную внебольничную пневмонию рекомендуют цефалоспорины III поколения — цефтриаксон или цефотаксим, «атипичную» — к основному лечению добавляют макролид (азитромицин), при подтвержденной вирусной пневмонии (вирусы гриппа) целесообразно назначение осельтамивира или занамивира [6].

При анализе установлено, что имели место случаи назначения препаратов не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению («вне инструкции» — «off label»). Так, например, зафиксированы случаи назначения цефтриаксона 2 раза в сутки. Согласно инструкции по медицинскому применению оригинального препарата цефтриаксон назначается 1 раз в сутки [2].

Таким образом, установлено, что список антибактериальных лекарственных препаратов, применяемых при фармакотерапии в детском учреждении, в целом, соответствует перечням лекарственных препаратов, предусмотренных стандартом специализированной медицинской помощи, российскими и зарубежными клиническими рекомендациями.

Реальным инструментом повышения качества и безопасности оказываемой медицинской помощи, в частности ее лекарственной компоненты, в условиях соблюдения стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций могут быть карты мониторинга реализации фармакотерапии, применяемые в данном детском лечебном учреждении для повышения качества фармакотерапии при бронхиальной астме и являющиеся инструментом гармонизации стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций и, в определенных случаях, персонализации фармакотерапии [3, 4]. Карта мониторинга составляется клиническим фармакологом на основе соответствующего стандарта медицинской помощи и содержит основные его разделы: перечень медицинских технологий, частота и кратность их назначения, рекомендуемые дозы лекарственных препаратов. В соответствии с клиническими рекомендациями в карту мониторинга включаются дополнительные лекарственные препараты, которые могут быть назначены пациенту по решению врачебной комиссии. В соответствии с профилем учреждения и контингента больных из карты могут быть исключены препараты (например, из карты мониторинга детского

учреждения могут быть исключены препараты, противопоказанные пациентам до 18 лет). Удобным и рациональным приемом представляется создание электронной карты мониторинга реализации фармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проводимая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии средней степени тяжести в стационаре проводилась в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями в рамках российского законодательства, а также с использованием современного опыта зарубежных коллег.

Список антибактериальных лекарственных препаратов, применяемых при фармакотерапии внебольничной пневмонии в детском стационарном учреждении, не отличается от перечня лекарственных препаратов стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести и российских рекомендаций по лечению внебольничной пневмонии у детей и не противоречит зарубежным рекомендациям.

Для повышения качества и безопасности оказываемой медицинской помощи в стационарном учреждении здравоохранения представляется перспективным использовать карты мониторинга реализации фармакотерапии, которые составляют на основе стандарта медицинской помощи, клинических рекомендаций и, в некоторых случаях, других источников достоверной информации. Гармонизация существующих подходов по лечению внебольничной пневмонии позволит минимизировать врачебные ошибки, повысить качество проводимой фармакотерапии и, тем самым, сократить сроки госпитализации и риск развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефремова Т. А., Коробов Н. В., Корсунский А. А., Лошаков Л. А. Разработка клинических рекомендаций в РФ: результаты и перспективы // Заместитель главного врача. — 2015. — № 11 (114). — С. 64—69.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, содержащего цефтриаксон (ПУ № П N013244/04) [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 01.03.2015).
3. Коробов Н. В., Лошаков Л. А., Ефремова Т. А., Холохон В. В. О практике реализации стандартной медицинской помощи // Фармацевтическая промышленность. — 2014. — № 3. — С. 26—29.
4. Стародубов В. И., Ефремова Т. А., Коробов Н. В., Лошаков Л. А. Стандарты медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации: состояние и перспективы // Здравоохранение Российской Федерации. — 2015. — №4 (59). — С. 4—9.
5. Чучалин А. Г. и др. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / под ред. Ю. Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — Выпуск 11. — М.: ИД «Медпрактика-М». — 2011. — С. 7—54.

6. Bradley J. S., et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases*. — 2011. — P. 1—52.

7. Griffin M. R., et al. US hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination // *New England Journal of Medicine*. — 2013. — Vol. 369, №. 2. — P. 155—163.

8. Jain S., et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among US Children // *New England Journal of Medicine*. — 2015. — Vol. 372, №. 9. — P. 835—845.

9. Kyaw M. H., et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* // *New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 354, №. 14. — P. 1455—1463.

Контактная информация

Ефремова Татьяна Александровна — аспирант кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: tanyaefr@list.ru

РАЗРАБОТКА И НАЧАЛЬНАЯ ВАЛИДИЗАЦИЯ ОПРОСНИКА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

А. Н. Атанепесова, Е. А. Сущук, И. Ю. Колесникова, С. И. Краюшкин

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи*

В работе представлены результаты разработки и начальной валидации опросника для самооценки активности болезни у пациентов системной красной волчанкой (СКВ). Трехэтапный процесс разработки предусматривал формирование чернового варианта опросника, его дальнейшее совершенствование в результате применения у различных пациентов с СКВ и оценку внешней, содержательной и дивергентной валидности, а также воспроизводимости в когорте 30 больных СКВ с различной активностью. Продемонстрирована хорошая корреляция с валидными индексами активности СКВ, отсутствие корреляции с повреждением. Анализ пригодности продемонстрировал удовлетворительную внутреннюю согласованность опросника.

Ключевые слова: системная красная волчанка, активность заболевания, индекс активности, опросник, валидность.

DEVELOPMENT AND INITIAL VALIDATION OF A QUESTIONNAIRE TO STUDY DISEASE ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

A. N. Atanepesova, E. A. Sushchuk, I. Y. Kolesnikova, S. I. Krajushkin

*Volgograd State Medical University,
Department of ambulatory and emergency care*

Current work presents the results of development and initial validation of a questionnaire for self-assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. Three-stage process provided formulation of an initial questionnaire, further improvement after application in different SLE patients and assessment of external, content and divergent validity as well as reproducibility in a cohort of 30 SLE patients with various disease activity. Good correlation with valid SLE activity indices was demonstrated and no correlation with damage was seen. Reliability analysis have shown acceptable internal consistency of a new questionnaire.

Key words: systemic lupus erythematosus, disease activity, activity index, questionnaire, validity.

Активность системной красной волчанки (СКВ) представляет собой обобщенную оценку всех проявлений болезни, имеющую место у больного в определенный момент времени и могущую претерпеть обратное развитие при адекватной терапии или, в ряде случаев, спонтанно [2, 9]. Используемые в клинических исследованиях и реальной практике валидизированные индексы активности (ИАкт) представляют собой преимущественно «объективные» оценки, осуществляемые врачом, при этом именно врач решает, отнести ли то или иное проявление к активной СКВ [2, 9, 10]. В то же время большинство больных СКВ интуитивно правильно воспринимают активность заболевания и могут достаточно точно оценить ее [5, 6, 9]. В последние годы все большее значение приобретает «пациент-ориентированный» подход [7], при котором самочувствие пациента и его качество жизни играют основную роль в определении как тяжести болезни, так и эффективности проводимого лечения [3, 4, 5, 8], причем это справедливо не только для страдающих хроническими заболеваниями, но и для здоровых лиц [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка метода оценки активности СКВ с помощью опросника, предлагаемого для заполнения пациентом для использования в повседневной клинической

практике и проведение его первоначальной валидации с оценкой внешней, содержательной и дивергентной надежности, а также воспроизводимости.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка опросника для самооценки активности СКВ (ОАСКВ) проходила следующие этапы: 1) отбор пунктов для оценки активности; 2) уменьшение числа пунктов для создания максимально короткого опросника; 3) начальная валидизация и внесение корректив в ОАСКВ. Для создания опросника были использованы критерии ИАкт СКВ SLAM-R, SLEDAI-2K, BILAG-2004, ECLAM [10], параметры активности, предлагаемые для оценки экспертам и опубликованные в руководствах по СКВ и периодической печати [2, 5, 6, 7, 9], данные, полученные при анализе историй болезни пациентов с СКВ. В начальный список были внесены все обнаруженные показатели активности, за исключением лабораторных и инструментальных. В дальнейшем список был сокращен за счет удаления повторяющихся параметров и объединения близких пунктов в один.

Для формирования окончательного варианта ОАСКВ было проведено обсуждение чернового варианта со стабильными пациентами с верифицированным диагнозом СКВ, имеющими различные клинические проявления и продолжительность болезни не менее

3 лет. Демографические и клинические показатели этих пациентов представлены в табл. 1.

Пациентам было предложено оценить значимость каждого из пунктов черного варианта ОАСКВ исходя из их персонального опыта, удалить наименее значимые пункты, при необходимости они могли объединить несколько пунктов в один или добавить те проявления, которые они считали важными для своей болезни. Все неясности обсуждались с врачом и фиксировались предложения по изменению формулировок вопросов и их оценок. На следующем этапе было произведено изменение черного варианта ОАСКВ и создание его рабочей версии.

Для начальной валидации ОАСКВ был применен у 30 больных с верифицированным диагнозом СКВ, имевших разную активность заболевания. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Оценка внешней валидности ОАСКВ проводилась путем корреляции со значениями ИАкт СКВ и оценкой активности врачом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [3]. Оценка активности СКВ врачом по ВАШ и по ИАкт про-

водилась в тот же день, что и исследование с помощью ОАСКВ. Дивергентная и, частично, содержательная валидность оценивалась в корреляционном анализе со значениями повреждения по индексу SLICC/ACR. Внутренняя согласованность ОАСКВ, в том числе и как критерий содержательной валидности, определялась с помощью α Кронбаха. Воспроизводимость оценивалась путем корреляционного анализа оценок активности, полученных с помощью ОАСКВ с интервалом в 1 сутки.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics, выпуск 21.0. Был использован непараметрический корреляционный анализ по Спирмену, анализ пригодности с использованием α Кронбаха, а также дескриптивные статистики. За статистически значимый принимался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе в результате экспертного обсуждения был создан черновой вариант опросника, состоявший из 20 пунктов, которые были отобраны в резуль-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель		Пациенты, принимавшие участие в обсуждении черного варианта опросника ($n = 10$)	Пациенты, принимавшие участие в процессе начальной валидации опросника ($n = 30$)
Возраст, лет	$M (SD)$	27,1 (7,13)	33,94 (12,43)
Возраст дебюта болезни, лет	$M (SD)$	22,5 (7,2)	25,71 (10,12)
Продолжительность болезни, лет	$M (SD)$	4,85 (1,97)	8,34 (8,77)
Клинические проявления			
Конституциональные симптомы	$n (\%)$	8 (80)	26 (86,7)
Поражение кожи	$n (\%)$	6 (60)	16 (53,3)
Поражение нервной системы	$n (\%)$	8 (80)	22 (73,3)
Поражение мышц	$n (\%)$	6 (60)	23 (76,7)
Поражение суставов	$n (\%)$	7 (70)	23 (76,7)
Поражение сердца и сосудов	$n (\%)$	6 (60)	17 (56,7)
Поражение легких	$n (\%)$	3 (30)	4 (13,3)
Поражение ЖКТ	$n (\%)$	3 (30)	9 (30)
Поражение глаз	$n (\%)$	2 (20)	9 (30)
Поражение РЭС	$n (\%)$	7 (70)	12 (40)
Поражение почек	$n (\%)$	5 (50)	8 (26,7)
Гематологические проявления	$n (\%)$	5 (50)	16 (53,3)
Иммунологические нарушения	$n (\%)$	9 (90)	25 (83,3)
Активность и повреждение СКВ			
SLAM-R	$M (SD)$	15,9 (5,92)	14,32 (5,57)
SLEDAI-2K	$M (SD)$	10,0 (5,56)	7,55 (4,71)
ECLAM	$M (SD)$	5,7 (2,87)	5,61 (2,62)
BILAG-2004	$M (SD)$	24,2 (13,19)	23,23 (9,50)
Оценка врачом по ВАШ	$M (SD)$	6,41 (4,01)	5,29 (2,56)
Индекс повреждения SLICC/ACR	$M (SD)$	2,40 (2,27)	2,23 (1,93)
Медикаментозное лечение			
Кортикостероиды	$n (\%)$	10 (100)	28 (93,3)
Пульс-терапия кортикостероидами	$n (\%)$	4 (40)	2 (6,7)
Цитотоксические препараты	$n (\%)$	4 (40)	5 (16,7)
НПВС	$n (\%)$	1 (10)	15 (50)

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, РЭС — ретикуло-эндотелиальная система, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

тате консенсуса как наиболее тесно относящиеся к активности СКВ. Для градации ответов на каждый из вопросов была выбрана шкала Ликерта от -1 («проявление уменьшилось») до +2 («усиление проявления» / «выраженное ограничение жизнедеятельности»). Дополнительно для общей оценки активности заболевания была включена 10-см ВАШ.

На следующем этапе было произведено изменение чернового варианта опросника и создание рабочей версии ОАСКВ. Были внесены следующие изменения: а) общее число пунктов опросника сокращено до 10; б) 3 пары пунктов были объединены; в) 7 пунктов удалено; г) изменена формулировка 4 пунктов; д) ВАШ общей оценки активности заменена на числовую порядковую от 0 до 10; е) изменена градация оценок (исключена градация «улучшения», добавлена градация «появилось впервые», скорректированы формулировки). Получившийся рабочий вариант ОАСКВ (рис.) оцени-

вает восприятие активности СКВ пациентом в течение предыдущей недели, имеет 10 пунктов, имеющих вес по шкале Ликерта от 0 до 3 и числовую порядковую шкалу общей оценки активности, которая учитывается в итоговый счет. Минимальное значение активности СКВ по данному опроснику 0 баллов, максимальное — 40 баллов.

Для начальной валидации опросник был применен у 30 больных имевших различную активность заболевания. Из 30 больных у 7 (23,3 %) не было отмечено обострения СКВ, у 8 (26,7 %) имело место стихание обострения и стабилизация состояния и у 15 (50 %) наблюдалось обострение болезни. Дескриптивные статистики для результатов оценки активности СКВ с помощью ОАСКВ на этапе начальной валидации оказались следующими: $M(SD)$ 10,90 (3,96), 95 % доверительный интервал для M 9,42 до 12,38; Me 10,50; дисперсия 15,68; минимум 3; максимум 19; межквартильный размах 5,25; асимметрия (SE) 0,104 (0,427); эксцесс (SE) -0,326 (0,833).

Пациент № _____ Дата: « _____ » _____ 200 _____
 Врач: _____ Время: _____

Активность системной красной волчанки

Эти вопросы помогут оценить активность системной красной волчанки.
 Пожалуйста, укажите, какие проявления отмечались у Вас **В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ**.
 Поставьте значок X в соответствующем квадратике в **каждой** строке

Слабость	Нет ☐ 0	Такая же, как и раньше ☐ 1	Усилилась ☐ 2	Появилась впервые ☐ 3
Лихорадка / повышение температуры тела	Нет ☐ 0	<38 °C ☐ 1	38 °C—39 °C ☐ 2	>39 °C ☐ 3
Высыпания на теле и/или лице	Нет ☐ 0	Такие же, как и раньше ☐ 1	Усилились / распространились ☐ 2	Появились впервые ☐ 3
Выпадение волос	Нет ☐ 0	При расчесывании ☐ 1	Спонтанно / без причины ☐ 2	Появились впервые ☐ 3
Ухудшение зрения	Нет ☐ 0	Зрение такое же, как и раньше ☐ 1	Зрение ухудшилось ☐ 2	Ухудшение появилось впервые ☐ 3
Одышка, нехватка воздуха и/или боль в груди	Нет ☐ 0	Только при физической нагрузке ☐ 1	В покое ☐ 2	Появились впервые ☐ 3
Головная боль	Нет ☐ 0	Такая же, как и раньше ☐ 1	Усилилась ☐ 2	Появилась новая боль ☐ 3
Боль и/или слабость в мышцах	Нет ☐ 0	Без ограничения активности ☐ 1	Физическая активность ограничена ☐ 2	Появились впервые ☐ 3
Отеки на ногах	Нет ☐ 0	Только на стопах ☐ 1	Выше стоп ☐ 2	Появились впервые ☐ 3
Боль в суставах (со скованностью или без скованности)	Нет ☐ 0	Без ограничения активности ☐ 1	Функция суставов ограничена ☐ 2	Появилось впервые ☐ 3

На приведенной ниже шкале отметьте, пожалуйста, насколько активна ваша болезнь **В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ**
 (обведите одно значение)

Самая низкая активность	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Самая высокая активность
-------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

Рис. Рабочий вариант опросника оценки активности СКВ

Результаты оценок внешней и дивергентной валидности ОАКВ представлены в табл. 2.

Внешняя валидность опросника подтверждается значимой корреляцией от умеренной до высокой силы со всеми валидными ИАкт СКВ [2, 10]. Интересно, что наиболее слабая связь продемонстрирована для оценок врачом. Отсутствие корреляции с повреждением служит подтверждением содержательной и дивергент-

ной валидности. Внутренняя согласованность ОАКВ оказалась удовлетворительной, α Кронбаха составила 0,709. Детали анализа пригодности приведены в табл. 3. На основании полученных коэффициентов избирательности (квадрат коэффициента множественной корреляции, табл. 3) нет повода для исключения каких-либо пунктов, после любого такого исключения коэффициент пригодности Кронбаха снижался бы.

Таблица 2

Оценка внешней и дивергентной валидности, воспроизводимости опросника активности СКВ

Критерии	Корреляция с ОАКВ	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Внешняя валидность		
Индекс активности SLAM-R	0,704	<0,001
Индекс активности SLEDAI-2K	0,494	0,006
Индекс активности ECLAM	0,495	0,005
Индекс активности BILAG-2004	0,550	0,002
Оценка активности врачом по ВАШ	0,371	0,044
Дивергентная валидность		
Индекс повреждения SLICC/ACR	0,345	0,062
Воспроизводимость		
	0,960	<0,001

Таблица 3

Статистика анализа пригодности

Пункт опросника	Среднее шкалы при удалении пункта	Дисперсия шкалы при удалении пункта	Общая корреляция коррелированных пунктов	Квадрат коэффициента множественной корреляции	Альфа Кронбаха при удалении пункта
Слабость	11,57	12,530	0,470	0,423	0,658
Лихорадка	12,43	13,220	0,183	0,507	0,700
Высыпания	12,33	12,299	0,343	0,252	0,674
Алопеция	12,87	14,189	0,192	0,341	0,693
Ухудшение зрения	12,53	12,878	0,440	0,442	0,665
Одышка	12,57	12,254	0,426	0,534	0,660
Головная боль	11,93	14,133	0,203	0,507	0,692
Боль/слабость мышц	12,20	12,372	0,507	0,661	0,653
Отеки	12,70	13,183	0,336	0,254	0,676
Боль в суставах	12,00	13,172	0,227	0,395	0,691
Общая оценка	6,53	7,706	0,626	0,568	0,624

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этап начальной валидации опросника для самооценки активности СКВ продемонстрировал удовлетворительные характеристики разрабатываемого ОАКВ в отношении внутренней согласованности, внешней и дивергентной надежности, воспроизводимости. Дальнейшие этапы разработки и внедрения ОАКВ в клиническую практику предусматривают проведение валидации в независимой когорте пациентов с СКВ, проведение психометрической оценки, а затем мониторинг результатов применения опросника и его возможную модификацию для улучшения клинометрических и психометрических параметров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапова Е. В., Винокур В. А., Болучевская В. В. // Вестник ВолгГМУ. — 2014. — № 1 (49). — С. 17—20.

2. Асеева Е. А., Соловьев С. К., Насонов Е. Л. // Научно-практическая ревматология. — 2013. — № 2 (51). — С. 186—200.

3. Зборовская И. А., Мозговая Е. Э., Суцук Е. А. // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 2. — С. 69—73.

4. Каграманян И. Н. // Вестник ВолгГМУ. — 2015. — № 2 (54). — С. 18—26.

5. Ключкина Н. Г., Асеева Е. А., Ломанова Г. В., Ведерникова Е. А. // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 4 (52) — С. 410—416.

6. Лисицина Т. А., Вельтищев Д. Ю., Краснов В. Н., Насонов Е. Л. // Клиническая медицина. — 2014. — Т. 92, № 1. — С. 12—20.

7. Соловьев С. К., Асеева Е. А., Попкова Т. В. и др. // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 1 (53). — С. 9—16.

8. Сущук Е. А., Краюшкин С. И., Куличенко Л. Л. // Вестник ВолгГМУ. — 2012. — № 1. — С. 84—87.

9. Ceccarelli F., Perricone C., Massaro L., et al. // Autoimmunity Rev. — 2015 — Vol. 14 (7) — P. 601—608.

10. Romero-Diaz J., Isenberg D., Ramsey-Goldman R. // Arthritis Care Res. — 2011. — Vol. 63 (Suppl. 11). — P. 37—46.

Контактная информация

Сущук Евгений Александрович — к. м. н., ассистент кафедры амбулаторной и скорой медицинской помощи, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: Eugene.sushchuk@gmail.com

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Л. В. Поletaева, С. Л. Болотова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов*

Проведена оценка влияния 12-недельного применения мелдония у больных сахарным диабетом типа 2 с периферической сенсомоторной нейропатией на выраженность астенического синдрома, качество жизни, клинические проявления нейропатии. Установлено достоверное уменьшение симптомов общей, психической и физической астении, улучшение показателей, отражающих качество жизни и степень тяжести нейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, мелдоний, астения, качество жизни, периферическая сенсомоторная нейропатия.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ASTHENIC SYNDROME AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH PERIPHERAL NEUROPATHY

M. E. Statsenko, S. V. Turkina, L. V. Poletaeva, S. L. Bolotova

*Volgograd State Medical University,
Department of Internal Medicine of pediatric and dental faculties*

Evaluation of the effect of treatment with meldonium in patients with type 2 diabetes with peripheral sensorimotor neuropathy on the severity of asthenic syndrome, quality of life, clinical manifestations of neuropathy. It was observed the significant reduction such symptoms as common mental and physical fatigue, improve performance, reflecting the quality of life and severity of neuropathy.

Key words: type 2 diabetes, meldonium, fatigue, quality of life, peripheral sensorimotor neuropathy.

Астенический синдром (АС) является одним из наиболее часто встречающихся синдромов в общей медицинской практике. Распространенность его у больных сахарным диабетом (СД) с периферической сенсомоторной нейропатией (ПСН) достигает, по данным разных авторов, 38—79 % на всех стадиях заболевания, вне зависимости от возраста пациента, что ухудшает течение основного заболевания и снижает качество жизни [14, 22]. Известно, что АС при СД типа 2 часто носит умеренный характер, а степень его выраженности увеличивается у лиц с манифестацией заболевания после 30 лет и длительностью болезни 5 и более лет [12]. Установлено, что данный синдром предшествует появлению тревожно-депрессивных расстройств, которые, в свою очередь, способствуют прогрессированию макроангиопатий и нейропатии [5, 9]. Поэтому коррекция АС на этапах его умеренного проявления приобретает немаловажное значение. В настоящее время известно, что ведущее значение в развитии астенического синдрома принадлежит нарушению функции ретикулярной формации, которая является «энергетическим центром» головного мозга, отвечающим за активное бодрствование [21]. Появление симптомов астении рассматривается как сигнал о перегрузке данной системы, аутоинтоксикации продуктами метаболизма, нарушении регуляции выработки и использования энергетических ресурсов организма [24, 25]. Поэтому одной из групп препаратов, оказывающих патогенетически обоснован-

ное положительное влияние на клеточный метаболизм при АС, являются метаболические средства, которые оптимизируют энергетические потребности клеток. В ранее проведенном исследовании отмечался положительный эффект приема мелдония на симптомы астении у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией [13], что послужило предпосылкой для использования данного препарата в нашей работе.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние мелдония на выраженность АС, течение нейропатии и качество жизни у больных СД типа 2 с ПСН при его использовании в составе комбинированной терапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимало участие 70 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в возрасте 50—70 лет, средний возраст ($61,5 \pm 0,7$) лет. Исходные значения средних показателей глюкозы крови натощак были ($7,2 \pm 1,51$) ммоль/л, гликозилированного гемоглобина ($6,9 \pm 0,10$) %. Продолжительность заболевания составляла 6—13 лет. У всех пациентов имелась артериальная гипертензия, отсутствовали ранее перенесенные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. На момент включения в исследование артериальное давление контролировалось на целевых значениях с помощью гипотензивных

препаратов (индапамид, эналаприла малеат, при необходимости допускался прием амлодипина). В качестве сахароснижающих средств пациенты применяли метформин и/или глибенкламид. Характеристика исходных групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Группа 1	Группа 2
Общее количество больных	35	35
Возраст, лет	61,80 ± 1,05	61,10 ± 1,14
Мужчины/женщины	9/26	9/26
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	7,60 ± 0,13	6,70 ± 0,17
Гликозилированный гемоглобин, %	7,10 ± 0,22	6,30 ± 0,15
САД, мм рт. ст.	124,7 ± 13,5	121,3 ± 15,8
ДАД, мм рт. ст.	77,2 ± 6,5	76,4 ± 7,3
Доля больных с умеренной нейропатией (5–13 баллов), %	49	51
Доля больных с выраженной нейропатией (14 и более баллов), %	51	49
Доза принимаемого метформина, мг/сут	965,70 ± 71,83	947,10 ± 53,56
Доза принимаемого глибенкламида, мг/сут.	6,90 ± 0,48	7,50 ± 0,38
Доза принимаемого индапамида, мг/сут.	1,80 ± 0,17	2,34 ± 0,04
Доза принимаемого эналаприла малеата, мг/сут.	21,00 ± 1,41	19,1 ± 1,1
Доза принимаемого амлодипина, мг/сут.	5,60 ± 0,73	5,70 ± 0,53

Больные в нашем исследовании рандомизировались с помощью метода конвертов на две группы: группа 1 (основная) и группа 2 (контрольная). Обследуемые пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, применяемым дозам препаратов для лечения СД типа 2 и тяжести заболевания. В группе 2 применялась только базисная терапия периферической сенсомоторной нейропатии (α -липоевая кислота 600 мг/сут. в течение 3 месяцев, причем первые 10 дней препарат вводился внутривенно капельно, а затем назначался перорально в прежней дозе). Группа 1 в дополнение к базисной терапии периферической сенсомоторной нейропатии получала мельдоний (Милдронат, ОАО «Фармстандарт», Россия) в дозе 1,0 г/сут. В течение 10 дней данный препарат вводился внутривенно струйно (медленно), а затем назначался перорально по 500 мг два раза в сутки в первой половине дня [16]. Такая схема лечения применялась также в течение 3 месяцев. Протокол исследования одобрен Региональным Этическим Комитетом. Для диагностики периферической сенсомоторной нейропатии и определения ее степени тяжести использовались шкалы НСС — Нейропатический Симптоматический Счет (шкала оценки выраженности субъективных симптомов) и НДС — Нейропатический Дисфункциональный Счет (шкала оценки выраженности

объективных симптомов) [27]. Глюкоза крови натощак определялась унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом с помощью набора фирмы «Lachema» (Чехия). Гликозилированный гемоглобин исследовался с помощью набора «Фосфосорб», Россия, методом аффинной хроматографии. Астенические расстройства выявлялись опросником MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), который позволял оценить симптомы общей астении, физической астении, наличие пониженной активности и психической астении, снижение мотивации. Сумма баллов больше 12, хотя бы по одной из шкал [1], позволяла нам выставить диагноз астении. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника MOS SF-36 [26]. Данный опросник характеризует физическое, психическое состояние пациентов, их социальное функционирование и отражает степень выраженности болевого синдрома. При помощи методов параметрической и непараметрической статистики выполняли обработку результатов исследования. Полученные результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего. Достоверность различий между показателями оценивалась при помощи t -критерия Стьюдента и точного метода Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных первой группы исходно астенические расстройства диагностировались в 76,3 %, во второй группе — в 74 % случаев. Кроме того, у пациентов двух групп чаще регистрировались общая, физическая и психическая астении (анализ шкал MFI-20). Статистически значимых различий между группами не выявлено. Через три месяца от начала терапии в группе пациентов, получающих мельдоний в составе комбинированной терапии, отмечалось статистически значимое снижение как средних баллов по различным шкалам опросника MFI-20, так и общего количества больных с астеническим синдромом. В первой группе доля больных с общей астенией снизилась на 78,6 % ($p < 0,05$), психической астенией на 45,8 % ($p < 0,05$), физической астенией — на 25 % ($p < 0,05$), с пониженной активностью — на 70,9 %, сниженной мотивацией — на 4,2 %. Во второй группе эти показатели практически не изменились. Анализ средних значений по основным шкалам опросника MFI-20 показал, что в группах приема мельдония происходит значимое снижение показателей по шкалам общей астении, психической и физической астении, а также пониженной активности, по сравнению со второй группой. Отмеченные эффекты, вероятнее всего, связаны с применением мельдония (в процессе наблюдения за больными средний уровень систолического и диастолического артериального давления, а также гликозилированного гемоглобина, которые могут влиять на выраженность астенического синдрома достоверно не изменились). Воздействие мельдония

на психическую астению было установлено в исследовании Бойко А. Н. и соавторов [3]. Статистически значимые различия среднего балла после лечения между основной группой и контрольной отмечены по шкалам общей астении $11,5 \pm 0,34$ vs $13,4 \pm 0,48$, пониженной активности $11,5 \pm 0,27$ vs $12,78 \pm 0,21$, психической астении $8,3 \pm 0,26$ vs $10,24 \pm 0,35$.

Важной задачей нашего исследования являлась оценка влияния терапии с мельдонием на симптомы периферической сенсомоторной нейропатии, которые могут способствовать сохранению астенического синдрома. В двух группах после проведенного исследования обнаружено статистически значимое улучшение показателей, отражающих степень тяжести периферической сенсомоторной нейропатии. Однако более выраженные изменения отмечались у больных первой группы. Общий показатель суммы баллов шкалы Нейропатического Симптоматического Счета в этой группе увеличился на 28,9 %, а в группе 2 — на 18,8 %, что говорит об уменьшении покалывания, жжения, онемения, ноющей боли, судорог и гиперестезий. Разница между двумя группами была статистически незначима. По шкале Нейропатического Дисфункционального Счета, которая оценивает уровень коленных и ахилловых рефлексов, болевую, температурную и вибрационную чувствительность в группе 1 отмечено увеличение общего балльного показателя на 25,2 % ($p < 0,001$), а в группе 2 — на 13,6 % ($p < 0,05$).

Учитывая положительное влияние терапии с мельдонием на астенический синдром и течение периферической сенсомоторной нейропатии, мы предположили, что применение данного препарата закономерно приведет к улучшению качества жизни пациентов. В связи с этим нами изучалась динамика показателей качества жизни. По результатам опросника SF-36 исходно у двух групп наших пациентов отмечались низкие показатели качества жизни, связанные с ухудшением физического и эмоционального состояния. Через три месяца от начала лечения в первой группе больных обнаружено улучшение показателей, характеризующих восприятие боли и состояние физического здоровья (табл. 2).

Подобная динамика КЖ может быть обусловлена уменьшением симптомов астении и нейропатии, подтверждаемая при проведении корреляционного анализа. В нашем исследовании обнаружено наличие умеренной отрицательной связи между показателем «физического функционирования» и выраженностью субъективных симптомов периферической сенсомоторной нейропатии ($r = -0,31$; $p < 0,05$) и объективных симптомов периферической сенсомоторной нейропатии ($r = -0,32$; $p < 0,05$). Отрицательная связь средней силы обнаружена между показателем, отражающим ограничение жизнедеятельности, связанное с физическим состоянием и шкалами Нейропатического Симптоматического Счета ($r = -0,31$; $p < 0,05$) и Нейропатического Дисфункционального Счета ($r = -0,33$; $p < 0,05$). При анализе корреляционных взаимодействий между астеническим синдромом и показателями опросника SF-36 выявлено наличие положительной связи умеренной силы между показателем «физического функционирования» и пониженной активности ($r = 0,57$; $p < 0,05$).

Отмеченные в нашем исследовании улучшения показателей, характеризующих астенический синдром, качество жизни и течение периферической сенсомоторной нейропатии могут быть связаны с влиянием мельдония на энергетические процессы в клетках с последующим увеличением синтеза АТФ (что связано с основным механизмом действия препарата), а также улучшением кровоснабжения нервной ткани, за счет уменьшения эндотелиальной дисфункции [11]. В ряде работ [4, 6, 17—20] отмечен антиастенический эффект мельдония у пациентов при соматических заболеваниях, среди которых были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, деформирующий остеоартроз. Дополнительный прием данного препарата в этих исследованиях способствовал не только более выраженному снижению интенсивности болевого синдрома, регрессии проявлений астении, тревоги и депрессии, но и приводил к улучшению показателей качества жизни. Антиастеническое действие мельдония можно объяснить его воздействием на центральные структуры головного мозга. Доказано положительное влияние препарата

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 у больных СД типа 2 при лечении мельдонием ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа ($n = 35$)			Контрольная группа ($n = 35$)		
	исходно	через 12 недель	Δ , %	исходно	через 12 недель	Δ , %
Физическое функционирование	$37,70 \pm 3,01$	$58,90 \pm 3,67^{***}$	$56,2^{###}$	$39,30 \pm 2,72$	$47,00 \pm 2,96$	19,6
Роль в функционировании	$26,60 \pm 5,51$	$50,00 \pm 0,56^{**}$	$87,9^{###}$	$20,00 \pm 3,35$	$27,90 \pm 3,82$	39,5
Телесная боль	$31,70 \pm 3,47$	$54,20 \pm 3,09^{***}$	$70,9^{##}$	$30,50 \pm 2,75$	$44,90 \pm 2,66^{***}$	47,2
Общее здоровье	$27,00 \pm 1,48$	$39,30 \pm 1,53^{***}$	45,6	$23,10 \pm 1,33$	$32,40 \pm 1,12^{***}$	40,3
Жизненная активность	$37,10 \pm 2,78$	$54,30 \pm 2,46^{***}$	$46,4^{#}$	$30,00 \pm 1,61$	$38,90 \pm 1,79^{***}$	29,6
Социальное функционирование	$30,00 \pm 3,46$	$40,40 \pm 3,03^{*}$	$34,6^{##}$	$55,70 \pm 3,38$	$64,60 \pm 3,72$	16,0
Эмоциональное состояние	$37,10 \pm 6,18$	$49,50 \pm 6,52$	33,4	$32,40 \pm 5,22$	$39,90 \pm 4,37$	23,1
Психическое здоровье	$48,00 \pm 3,03$	$59,20 \pm 1,86^{**}$	23,3	$41,30 \pm 2,72$	$50,30 \pm 2,23^{*}$	21,8

Достоверность различий с показателями до лечения $*p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$; достоверность различий в группе мельдония по сравнению с контрольной группой: $^{#}p_{\text{тмф}} < 0,1$; $^{##}p_{\text{тмф}} < 0,05$; $^{###}p_{\text{тмф}} < 0,001$.

на параметры когнитивного потенциала Р 300, следствием чего является улучшение подкорковых взаимодействий [8]. В ранее проведенном исследовании [23] обнаружено, что на фоне применения мельдония происходит существенное изменение биоэлектрической активности головного мозга в виде уменьшения тета- и дельтаритмов, преобладания альфа-активности, достоверного повышения частоты альфа-ритма. Доказано стимулирующее действие мельдония на структуры центральной нервной системы посредством накопления катехоламинов в головном мозге, с последующим улучшением холинергической передачи нервных импульсов [7, 10, 15] и устранением АС. Кроме того, известно, что мельдоний способен активизировать гены, отвечающие за защиту организма от стресса. Активизация их приводит к производству дополнительного количества макроэргических соединений, которые увеличивают работоспособность и, следовательно, уменьшают астению [2]. Таким образом, нами установлено, что добавление мельдония к базисному лечению ПСН у больных СД типа 2 снижает выраженность АС, что происходит параллельно с улучшением качества жизни и уменьшением симптомов нейропатии у этой группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали благоприятное влияние мельдония при его использовании в составе комбинированной терапии у больных СД типа 2 с ПСН на выраженность симптомов астенического синдрома. Данные нашего исследования позволяют рекомендовать мельдоний в составе комплексной терапии СД типа 2 для коррекции вторичной соматогенной астении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие. 3-е издание. — М.: Медицина, 2000.
2. Афанасьев В. В., Шупика П. Л. Милдронат — лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии // Международный неврологический журнал. — 2012. — № 6 (52). — С. 25—32.
3. Бойко А. Н., Лебедева А. В., Шукин И. А. и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией // Нейрон. — 2016, Апрель. — С. 2—9.
4. Визир В. А., Березин А. Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца // Артериальная Гипертензия. — 2012. — № 4 (24). — С. 49—54.
5. Гарганеева Н. П. Психосоциальные аспекты сахарного диабета 2-го типа: инновации профилактики // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 26 (4), вып. 2. — С. 121—125.
6. Гусев В. В. Опыт применения препарата кардионат при цереброгенной астении // Справочник поликлинического врача. — 2009. — № 10. — С. 29—30.
7. Дамулин И. В., Кононенко Е. В., Антоненко Л. М., Коберская Н. Н. Постинсультные двигательные и ког-

нитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты // Медицинские новости. — 2008. — № 1. — С. 26—30.

8. Дамулин И. В., Коберская Н. Н., Антоненко Л. М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинко-электрофизиологическое исследование Неврологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 45—50.

9. Зеленин К. А., Ковалев Ю. В., Трусов В. В. Тревожные расстройства у больных сахарным диабетом 2 типа // Фундаментальные исследования. — 2010. — № 7. — С. 24—31.

10. Логина И. П., Калвины И. Я. Милдронат в неврологии. — Рига, 2012. — 53 с.

11. Максимова М. Ю., Кистенев Б. А., Домашенко М. А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 4 (78). — С. 55—63.

12. Михайловская О. Г. Психопатологические синдромы при сахарном диабете и их диагностическое значение // Качественная клиническая практика. — 2004. — № 2. — С. 23—25.

13. Недогода С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В. и др. Влияние терапии Милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. — 2012. — № 11 (5). — С. 33—38.

14. Новоселова М. В., Самойлова Ю. Г., Жукова Н. Г., Тонких О. С. Анализ ассоциативных взаимосвязей клинко-метаболических, когнитивных нарушений и структурных изменений головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // В мире научных открытий. — 2014. — № 6 (54). — С. 191—202.

15. Савустьяненко А. А. Применение милдроната при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения // Международный неврологический журнал. — 2014. — № 3 (65). — С. 111—116.

16. Стаценко М. Е., Алухтин А. Ф., Полетаева Л. В. Способ лечения нейрососудистых осложнений сахарного диабета. Патент на изобретение RUS 2402325 02.02.2009.

17. Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — № 9 (1). — С. 25—30.

18. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В. и др. Влияние милдроната на показатели оксидантного стресса у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатией // Терапевтический архив. — 2008. — № 80 (10). — С. 27—30.

19. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В., Полетаева Л. В. Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиций доказательной медицины? // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 2. — С. 9—14.

20. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Лемперт Б. А., Евтерева Е. Д. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 77—82.

21. Суслина З. А., Танашан М. М., Румянцева С. А. и др. Коррекция астеноневритического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования) // Поликлиника. — 2007. — № 1. — С. 21—24.

22. Францева А. П., Карпов С. М., Белякова Н. А. и др. Состояние зрительного анализатора при использовании препарата «Тиогамма» при сахарном диабете 1 типа // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 5. — С. 164—167.

23. Хасенова Г. П., Кайшибаев Н. С., Кайшибаева Г. С. и др. Эффективность применения препарата Милдронат у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза // Международный неврологический журнал. — 2012. — № 7 (53). — С. 38—45.

24. Heim C., Wagner D., Maloney E. et al. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study // Archives of general psychiatry. — 2006. — Vol. 63, № 11. — P. 1258—1266.

25. Reid S., Chalder T., Cleare A., et al. Chronic fatigue syndrome // Clinical evidence. — 2005. — Vol. 14. — P. 1366—1378.

26. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. — The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1993 — P. 18—24.

27. Young M. J., Boulton A. J. M., Macleod A. F., et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36 — P. 150—154.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич — заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолГМУ, д. м. н., профессор, e-mail : mestatsenko@rambler.ru