

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 11 2011

Симпозиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Фетоплацентарная недостаточность
- Заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека
- Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы
- Токсоплазмоз у беременных
- Дистрофические заболевания вульвы
- Лечение диффузной мастопатии
- Хронические тазовые боли у женщин

Коллоквиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Помповая инсулинотерапия
- Применение фазеоламина у больных ожирением или при избыточной массе тела
- Применение вилдаглиптина у коморбидных больных СД 2-го типа
- Сравнительная характеристика непрерывной гликемической кривой у больных СД 1-го и 2-го типа
- Метформин и препараты сульфаниламидов

Актуальная тема

- Хронический резистентный запор • Целесообразность назначения статинов больным с АГ • Цитиколин в коррекции сосудистых когнитивных нарушений • Профилактика декомпрессионной болезни • Поражения щитовидной железы у детей Астраханской области • Холера

Страничка педиатра

- Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике

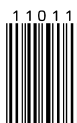
Новости фармрынка

- Снижение активности заболевания у пациентов с рассеянным склерозом • Простуда и грипп

Клинические исследования

- Эффективность и переносимость препарата таурина у пациентов с СД 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка • Влияние комбинированных препаратов фенилэфрина на содержание назального оксида азота у детей с бронхиальной астмой • Применение интерферона в лечении беременных с изменениями шейки матки вирусного генеза • Местные иммуномодуляторы в терапии сочетанных воспалительных заболеваний гениталий и нижних мочевых путей, осложненных синдромом хронической тазовой боли у женщин • Применение комбинации промываний солевым раствором с назальным аспиратором по сравнению с промываниями солевым раствором для профилактики рецидивов вирусного ринита и возникновения сопутствующих осложнений ОРВИ • Комбинированная мукоактивная отхаркивающая терапия у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей

ISSN 1560-5175



9 771560 517000

Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300,
«Почта России» 99479



Магний — женский минерал №1

НОВИНКА



Новая удобная форма приема —
одна таблетка вместо двух.

Мagne B₆® при состоянии дефицита магния в акушерстве и гинекологии

Для профилактики угрозы прерывания
беременности и гестоза:

- способствует нормализации тонуса матки
- улучшает маточно-плацентарное кровообращение
- способствует предупреждению эндотелиальной дисфункции

Сидельникова В. М. Применение Magne B₆® в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология, 2002, 6. Кошелева Н. Г. и соавт. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния. Метод. рекомендации, 2007.

Эффективно устраняет симптомы
предменструального синдрома:

- раздражительность
- нервозность
- повышенную утомляемость

Прилепская В. М. и соавт. Роль магния в развитии предменструального синдрома. М., 2003.

Рекомендуется для коррекции
психовегетативных расстройств
при климактерическом синдроме

Сметник В. П. и соавт. Magne B₆® в коррекции психовегетативных расстройств у женщин в постменопаузе // Фарматека, 2004, 15.

SANOFI 

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00
Факс: (495) 721-14-11.
www.sanofi-aventis.ru, www.magne-b6.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться
в инструкции по применению.
Перед началом приема проконсультируйтесь с Вашим врачом.



Лечащий Врач

№11/12.12.2011

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елена Шварц

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мария Кирдакова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.Издание зарегистрировано в Государственном
комитете Российской Федерации по печати
25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский
полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1275

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Полное или частичное воспроизведение или
размножение каким бы то ни было способом материалов,
опубликованных в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — Stock.XCHNG.

Стихотворение с сайта www.astromeridian.ru.
**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Дорогие коллеги и друзья!

Как быстро пролетел еще один год! Я рада, что Вы, уважаемые наши читатели, остаетесь с нами. Весь коллектив, работающий над журналом «Лечащий Врач» поздравляет Вас с наступающим Новым годом! Примите наши самые сердечные поздравления!

Чтоб дела Ваши были с мечтою в ладу,

Чтоб сердце желаний больших не забыло.

Мы хотим пожелать в этом Новом году,

Чтоб свершилось, что Вами задумано было!



*С уважением и наилучшими пожеланиями,
коллектив журнала «Лечащий Врач»*

Лечащий Врач

*Счастливого Нового года
и Рождества!*



Редакционный совет

А. А. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва

Н. А. Коровина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

В. И. Маколкин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

Г. И. Нечаева, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. Е. Ройтберг, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Г. А. Самсыгина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. И. Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. П. Сметник, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. И. Сторожаков, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Юшук, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

М. Б. Анциферов /Москва/

Н. Г. Астафьева /Саратов/

З. Р. Ахмедов /Махачкала/

С. В. Бельмер /Москва/

Ю. Я. Венгеров /Москва/

Н. В. Болотова /Саратов/

Г. В. Волгина /Москва/

Ю. А. Галлямова /Москва/

Н. А. Геппе /Москва/

Т. М. Желтикова /Москва/

С. Н. Зоркин /Москва/

Г. Н. Кареткина /Москва/

С. Ю. Калинин /Москва/

Е. Н. Климова /Москва/

Я. И. Левин /Москва/

М. А. Ливзан /Омск/

Е. Ю. Майчук /Москва/

Д. Ш. Мачарадзе /Москва/

С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/

Ю. Г. Мухина /Москва/

Ч. Н. Мустафин /Москва/

А. М. Мкртумян /Москва/

С. В. Недогода /Волгоград/

Г. А. Новик /С.-Петербург/

В. А. Ревякина /Москва/

Е. Б. Рудакова /Омск/

Т. В. Сологуб /С.-Петербург/

А. И. Синопальников /Москва/

В. М. Студеникин /Москва/

В. В. Смирнов /Москва/

Г. Д. Тарасова /Москва/

Л. Г. Турбина /Москва/

Н. В. Торопцова /Москва/

Е. Г. Филатова /Москва/

Н. В. Чичасова /Москва/

М. Н. Шаров /Москва/

В. Ю. Шило /Москва/

А. М. Шилов /Москва/

Л. Д. Школьник /Москва/

П. Л. Щербаков /Москва/

Л. А. Щеплягина /Москва/

П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Декабрь 2011, № 11

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Актуальная тема

Страничка педиатра

Новости фармрынка

Клинические исследования

Достижения, события, факты	4
Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска/ А. Э. Каспарова, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, И. И. Мордовина, Л. А. Сус	8
Комбинированная терапия заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека/ А. М. Соловьев, И. Н. Анискова	13
Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы в общесоматической практике/ А. Л. Верткин, А. С. Скотников, О. В. Козлова, М. А. Фельдман	17
Особенности диагностики и лечения токсоплазмоза у беременных/ Ф. К. Дзуцева, Г. Ю. Никитина, Ю. В. Борисенко, Л. П. Иванова, С. Х. Зембатова	24
Фотодинамическая терапия как перспективный метод лечения дистрофических заболеваний вульвы/ О. В. Макаров, А. З. Хашукоева, О. Б. Отдельнова, Е. С. Купеева	28
Комплексная диагностика и лечение диффузной мастопатии/ Ч. К. Мустафин	32
Эндоскопические методы визуализации в комплексной диагностике синдрома хронических тазовых болей у женщин/ О. В. Макаров, А. З. Хашукоева, А. В. Зайцев, Е. А. Цомаева	36
Фармакоэкономическая модель помповой инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа/ Е. Г. Михайлова	38
Обоснованность применения фазеоламина у больных ожирением или при избыточной массе тела/ Е. В. Доскина	42
Опыт применения вилдаглиптина у коморбидных больных сахарным диабетом 2-го типа/ А. Л. Верткин, А. Ю. Магомедова, А. С. Скотников	45
Сравнительная характеристика непрерывной гликемической кривой у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа/ А. В. Древал, Ю. А. Ковалева, Е. Г. Старостина	50
Под стекло/ в помощь практикующему врачу	56
Метформин и препараты сульфаниламидов: брак по расчету/ Ан. А. Александров	58
Клиническое наблюдение пациентки с хроническим резистентным запором/ М. А. Ливзан	61
Целесообразность назначения статинов больным с артериальной гипертензией/ В. И. Маколкин	64
Цитиколин в коррекции сосудистых когнитивных нарушений и профилактике сосудистой деменции после инсульта. Обзор международных многоцентровых исследований/ М. В. Путилина	66
Современное состояние проблемы профилактики декомпрессионной болезни/ А. Ю. Шитов	70
Эхографические характеристики поражений щитовидной железы у детей Астраханской области/ Н. Ю. Отто, Г. Р. Сагитова	74
Холера/ Г. К. Алиева, Н. Д. Юшук, Н. Х. Сафиуллина, А. В. Сундуков, Г. М. Кожевникова (окончание)	78
Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике/ В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунжугаева, В. И. Шелковский, Л. А. Пак	82
Снижение активности заболевания у пациентов с рассеянным склерозом: результаты исследования II фазы окрелизумаба	85
Простуда и грипп: лечитесь правильно!	86
Эффективность и переносимость препарата таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка/ Г. И. Нечаева, И. В. Друк, Е. А. Ряполова	87
Влияние комбинированных препаратов фенилэфрина на содержание назального оксида азота у детей с бронхиальной астмой/ Т. И. Елисеева, С. В. Красильникова, В. В. Калиновский	92
Возможности применения интерферона в лечении беременных с изменениями шейки матки вирусного генеза/ И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова, И. А. Куликов	96
Местные иммуномодуляторы в терапии сочетанных воспалительных заболеваний гениталий и нижних мочевых путей, осложненных синдромом хронической тазовой боли у женщин/ А. И. Неймарк, Н. В. Шелковникова, Т. С. Таранина, В. В. Шарапов, М. В. Раздорская	99
Применение комбинации промываний солевым раствором с назальным аспиратором по сравнению с промываниями солевым раствором для профилактики рецидивов вирусного ринита и возникновения сопутствующих осложнений ОРВИ/ G. Montanari, F. Ceschin, S. Masotti, F. Bravi, B. China, G. Quartarone	102
Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей/ Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова, Я. В. Логиневская, Б. Ц. Батожаргалова, Л. А. Козлова	107

Президент России Дмитрий Медведев подписал Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Дмитрий Медведев подписал Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». После вступления в законную силу нормативный акт станет новым базовым законом для российского здравоохранения.

Нормативный акт в данной редакции гарантирует право на бесплатную медицинскую помощь, выбор врача и медицинской организации, закрепляет единые стандарты оказания медпомощи. При этом под действие закона попадает как государственная, так и частная медицина.

Закон содержит в себе ряд принципиальных нововведений: впервые дается официальное определение таких понятий, как «медицинская помощь», «медицинская услуга», «медицинское вмешательство», «профилактика», «диагностика», «лечение», «пациент», «заболевание», конкретизируются уже существующие и вводятся новые принципы охраны здоровья, а также регламентируются механизмы их реализации. Закон меняет требования к медицинским и фармацевтическим работникам, с точки зрения усиления требований к претендентам для занятия соответствующих должностей. Помимо того, конкретизируется порядок оказания платных и бесплатных услуг. И это далеко не исчерпывающий перечень положений, призванных усовершенствовать российское здравоохранение.

Принятие закона сопровождалось многочисленными спорами, его рассмотрение переносили несколько раз, документ возвращался из третьего (окончательного) чтения во второе для внесения в него изменений. В рамках обсуждения законопроекта и поправок к нему представители Некоммерческого партнерства «Равное право на жизнь» и Межрегионального общественного движения «Движение против рака» приняли активное участие в ряде заседаний и круглых столов. Мероприятия проводились на базе Государственной Думы РФ, Совета Федерации, Общероссийского народного фронта и Совета общественных организаций при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ.

Реализация норм нового базового закона в области российского здравоохранения потребует большого количества сил и внимания со стороны государства, врачебного сообщества и пациентских организаций.

Последние в свою очередь должны следить за тем, чтобы нормы закона не стали «мертвыми» и работали во благо российского народа. Более того, особо остро перед представителями общественности стоит задача не допустить неверного толкования положений закона при их практическом применении.

«Президент подписал Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», — комментирует Дронов Николай Петрович, председатель исполнительного комитета Межрегионального общественного движения «Движение против рака», член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заместитель председателя Отделения Совета по защите прав пациентов при Управлении Росздравнадзора по г. Москве и Московской области. — Это очень важное событие, ведь именно в такой редакции закон вступит в законную силу и получит свое применение. Нас, как представителей общественности, ждет большой объем работы по содействию в его реализации и формированию правоприменительной практики».

11 ноября 2011 года в Общественной палате РФ прошли общественные слушания по соблюдению прав пациента в частных медицинских организациях

Ведущий обсуждения, проф. Е.Е.Ачкасов отметил, что права пациента являются ключевым элементом системы качества медицинской помощи как в государственных ЛПУ, так и в частных клиниках. А контроль качества медицинской помощи во всем мире делегирован профессиональному сообществу — национальным медицинским ассоциациям, которые находятся у нас в стадии формирования. Частные клиники стали локомотивом процесса консолидации медицинского сообщества в России, о чем свидетельствует объединительный I Национальный конгресс частных медицинских организаций, который пройдет уже в январе 2012 года и поддержан Общественной палатой РФ.

Председатель правления НП «Национальный союз региональных объединений частной системы здравоохранения» С.С.Мисюлин остановился на проблемах объединения частных медицинских организаций, прежде всего для защиты законных прав и интересов медицинского бизнеса, для отстаивания своих интересов в органах исполнительной и законо-

дательной власти и воздействия на государственную политику при принятии законодательных и нормативно-правовых документов. Фактором, препятствующим консолидации частных медицинских организаций, является стремление руководителей ряда действующих ассоциаций клиник и частнопрактикующих врачей решать исключительно свои личные бизнес-интересы, а не интересы членов своих ассоциаций и представителей частного бизнеса. Узурпировав власть, они используют свою должность и наработанные связи исключительно для решения частных вопросов (включение в ВПМ отдельных медицинских услуг, повышение тарифов по ОМС в регионе и пр.) или популистских заявлений, тем самым такие «псевдолидеры» дискредитируют саму идею консолидации, «отталкивая» представителей малого и среднего медицинского бизнеса от сотрудничества.

Ответственный секретарь I Национального конгресса частных медицинских организаций С.В.Лазарев посвятил свой доклад совершенствованию системы государственного надзора при лицензировании медицинской деятельности. Главная причина административных барьеров состоит в том, что государство лицензирует хозяйственную деятельность медицинских организаций, а не медицинскую. Лицензионные требования и условия, определенные «Положением о лицензировании медицинской деятельности», не имеют никакого отношения к непосредственной деятельности врачей и не направлены на предотвращение вреда, ущерба здоровью пациентов. Направлением изменения лицензионных требований и условий С.В.Лазарев назвал постановку во главу угла критерии обеспечения безопасности пациента: соблюдение стандартов безопасности пациента, применение безопасных технологий при осуществлении медицинской деятельности, наличие у медицинских работников, осуществляющих медицинскую деятельность, сертификата специалиста, соответствующего характеру оказываемых медицинских услуг.

Участники слушаний остановились на вопросах недопустимости оказания платных услуг в государственных ЛПУ, оценивая эту деятельность как грубейшее нарушение прав пациентов. Особо было отмечено, что в государственных ЛПУ растет «теневой» сектор, который уже в 2–3 раза превышает официальные поступления от платных услуг. А в случае «теневой» оплаты медицинских услуг права пациента вообще не рассматриваются.

«Теневая медицина наносит урон не только экономике России в виде невыплаченных

ПОДПИШИСЬ

НА ЖУРНАЛ

The Practitioner
Лечащий Врач

И ЧИТАЙ БОЛЬШЕ!



КНИГА НА ВЫБОР В ПОДАРОК*

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ ГОДОВОЙ ПОДПИСКИ

* Акция действительна до 31 декабря 2011

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Мельниченко Г.А., Удовиченко О.В., Шведова А.Е.

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В книге обсуждаются частые ошибки в диагностике и лечении заболеваний эндокринной системы. Отдельные главы посвящены болезням гипофиза, щитовидной железы, паращитовидных желез, ожирению, остеопорозу и др. В главе «Сахарный диабет» описываются, в частности, многие неверные представления об инсулинотерапии, диете, диабетической стопе. Кроме того, в отдельной главе даются некоторые рекомендации по ведению беременности при различных болезнях эндокринной системы.

СПРАВОЧНИК ГИНЕКОЛОГА-ЭНДОКРИНОЛОГА

Тумлович А.Г., Геворкян М.А.

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В справочнике в краткой форме представлены современные данные о структуре и функции репродуктивной системы, биологических свойствах половых гормонов, патогенезе и клинических проявлениях эндокринных нарушений гормональной и генеративной функции. Изложены информативные диагностические методы выявления гинекологической патологии, наиболее эффективные методы гормональной терапии, а также современные вспомогательные репродуктивные технологии. В приложении представлены гормональные и метаболические показатели нормы, функциональные пробы, эхоскопические параметры матки и яичников в норме и патологии, а также список современных гормональных препаратов, применяемых для контрацепции и заместительной гормональной терапии.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров

для получения по почте (РФ) - **561 руб.**

11 номеров

для получения по почте (РФ) - **1028,50 руб.**

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты. Подписка производится с любого месяца текущего полугодия. Цены действительны **до 30 декабря 2011 г.**

Банковские реквизиты:
ЗАО "Издательство "Открытые системы"
ИНН 7706128372,
р/с 40702810438170101424
в Московском банке
ОАО "Сбербанк России", г. Москва
к/с 30101810400000000225,
БИК 044525225, КПП 771001001
ОКОНХ 87100, ОКПО 45880530

Оплата производится в рублях.
Назначение платежа «Подписка на журнал
«Лечащий Врач», в том числе 10% НДС»

По вопросам подписки обращаться:
тел.: (495) 725-47-85
e-mail: xpress@osp.ru
http://www.lvrach.ru

Пожалуйста, заполните отрезную карточку и вышлите ее вместе с копиями сертификата подписчика (если вы владелец сертификата) и документа об оплате (копию квитанции почтового перевода или платежное поручение с отметкой банка) по факсу: (499) 253-92-04/05 с пометкой "МАРКЕТИНГ", по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д.8, стр.3, издательство "Открытые системы" или по e-mail: safronov@osp.ru

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 11/11

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____
полностью

Адрес _____
страна, индекс, нас.
пункт, область, улица,
дом/корп./кв.

Место работы _____

Должность _____

Специальность _____

Телефон _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

налогов, потери прибыли и т. д., но и вред пациенту, — говорит руководитель сети клиник НИАРМЕДИК Олег Рукодадный. — Основная задача государства — начать активную борьбу с теневой медициной. В частной медицине это экономическое стимулирование выхода из теневой зоны. В государственно-муниципальной медицине — введение жесткого контроля за приемами врачей: использование кабинета, техники, расходных материалов, введение серьезных штрафных санкций за использование выделенных государством оборудования, расходных материалов в целях личного заработка».

С.А.Ануфриев, основатель и директор «Петербургского медицинского форума», в своем выступлении коснулся ключевого права пациентов — права на доступную медицинскую помощь. Наличие сейчас в государственных ЛПУ платных услуг, а в дальнейшем и изменение организационно-правовых форм государственных ЛПУ приведет к еще большей «недоступности» бесплатной медицинской помощи для населения. Уже сейчас опросы «Левада-центра» (2010) показали, что 38% населения платят в гос. учреждениях только за доступ к врачу, а не за качество или сервис. Государственная система здравоохранения решает не задачи по охране здоровья граждан РФ, а задачу по зарабатыванию денег, в т. ч. и путем снижения доступности существующей медицинской помощи. Доступность медицинской помощи в частных медицинских центрах также снижается в силу объективных причин — высокие цены на услуги и падающий платежеспособный спрос населения. Снижения цен на услуги можно было бы добиться, если бы правительство РФ утвердило налоговые льготы (нулевой налог на прибыль до сих пор не утвержден), существовала бы программа софинансирования оплаты медицинской услуги (ОМС и личные средства граждан), а также осуществило меры по государственной поддержке малого и среднего бизнеса. Для внедрения в законодательную и исполнительную практику вышеуказанного необходимо объединение частных медицинских организаций и устойчивый диалог с властью. Этой цели будет посвящен I Национальный конгресс частных медицинских организаций, который пройдет в январе 2012 года.

Вторичная профилактика острого коронарного синдрома

Компания «Байер ХелсКэр» объявила в середине ноября 2011 г., что ривароксабан, принимаемый дважды в день, в до-

полнение к стандартной антитромбоцитарной терапии, достоверно снижает частоту достижения комбинированной конечной точки эффективности, за которую принято сочетание таких событий, как СС-смерть, инфаркт миокарда и инсульт у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), по сравнению со стандартной антитромбоцитарной терапией. Кроме того, ривароксабан в дозе 2,5 мг в дополнение к стандартной антитромбоцитарной терапии достоверно снижает смертность в сравнении с приемом только стандартной терапии. Результаты базового исследования III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51, представленные на научной сессии Американской ассоциации сердца и опубликованные New England Journal of Medicine, показали также, что в группе ривароксабана риск массивного кровотечения достоверно выше, однако без увеличения риска фатального кровотечения, в сравнении со стандартной антитромбоцитарной терапией.

ОКС развивается, если кровяной сгусток блокирует коронарную артерию. Это может привести к появлению сердечного приступа или боли в грудной клетке, называемой нестабильной стенокардией.

«Клиническое преимущество добавления ривароксабана к стандартной антитромбоцитарной терапии, наблюдавшееся в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51, является хорошим результатом, который может привести к значительному улучшению лечения пациентов с острым коронарным синдромом», — сказал Юджин Браунвальд (Eugene Braunwald), доктор медицины, профессор Гарвардского медицинского колледжа, основатель и председатель Исследовательской группы TIMI (Тромболизис при инфаркте миокарда) больницы Brigham and Women's Hospital.

«В течение более десяти лет пациенты, страдающие ОКС, эффективно лечились низкими дозами аспирина в сочетании с тинопиридином, что помогало снизить риск повторного сердечно-сосудистого события. Данное исследование показало, что в результате добавления к стандартной терапии ривароксабана, перорального ингибитора фактора Ха, такой риск значительно снижается, что ведет к существенному снижению смертности», — сказал К.Майкл Гибсон, старший исследователь исследовательской группы TIMI Гарвардского медицинского колледжа и главный исследователь группы исследований ATLAS ACS для ривароксабана. «Если экстраполировать данные исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 на реальную клиническую практику, мы можем дополнительно спасти одну жизнь на каждые 58 пациентов, получающих лечение в данной комбинации на протяжении двух лет».

Результаты исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 показали, что добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг и 5 мг, принимаемого дважды в день, к стандартной терапии — низкодозовому аспирину в комбинации с тинопиридином, например, клопидогрелем, или без него, обеспечивало лучший эффект, чем стандартная терапия плюс плацебо, в обеих ветвях исследования. Первичной конечной точкой в исследовании является профилактика повторных больших сердечно-сосудистых событий (СС-смерть, инфаркт миокарда и инсульт) у пациентов с ОКС (для группы комбинированной оценки обеих дозировок ривароксабана 8,9% по сравнению с 10,7% в группе плацебо ($p = 0,008$), снижение относительного риска (COP) = 16%). Кроме того, важно, что ривароксабан достоверно снижает частоту тромбозов стентов по сравнению с плацебо (2,3% против 2,9% ($p = 0,016$)).

У пациентов, принимавших ривароксабан дважды в день в дозе 2,5 мг, отмечено достоверное снижение риска комбинированной конечной точки (9,1% против 10,7% ($p = 0,020$)), а также значительное (на 34%) снижение относительного риска СС-смерти (2,7% против 4,1% ($p = 0,002$)). Также отмечено существенное снижение общей смертности (2,9% против 4,5% ($p = 0,002$)). Ривароксабан в дозе 5 мг также достоверно снижает частоту развития событий первичной конечной точки (8,8% против 10,7% ($p = 0,028$)).

В качестве первичной конечной точки эффективности была принята частота массивных кровотечений (в соответствии с определением TIMI), не связанных с аортокоронарным шунтированием. У пациентов, получавших ривароксабан в дополнение к стандартной терапии, частота кровотечений была статистически достоверно выше, чем в группе пациентов со стандартным плацебо в добавлении к стандартной антиагрегантной терапии (2,1% против 0,6% ($p < 0,001$)). Таким же образом, в группе ривароксабана, принимавшегося дважды в день в дозах 2,5 мг и 5 мг, наблюдалась более высокая частота массивных кровотечений, не связанных с аортокоронарным шунтированием, по сравнению с плацебо (1,8% против 0,6% ($p < 0,001$) и 2,4% против 0,6% ($p < 0,001$) соответственно). Важно, что в группе ривароксабана не наблюдалось повышения риска смертельных кровотечений. Частота других неотложных нежелательных побочных реакций в обеих лечебных группах (ривароксабан против плацебо) была примерно одинаковой.

Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) гарантировало быструю регистрацию ри-

вароксабана для применения по данному показанию, учитывая серьезность ОКС как медицинского состояния и потенциальные клинические преимущества ривароксабана.

«Эти важные результаты показывают, что ривароксабан может помочь пациентам с острым коронарным синдромом, — сказал д-р Кемал Малик, член Исполнительного комитета «Байер ХелсКэр» и главный медицинский специалист. — Острый коронарный синдром — это хроническое, жизнеугрожающее состояние, и мы верим, что на основании таких данных ривароксабан способен существенно улучшить общепринятое в настоящее время стандартное лечение».

До конца этого года планируется подать заявку на получение разрешения для применения препарата.

Россия — США: на пути к новым научным прорывам

В Москве на базе Российской академии наук завершила свою работу первая конференция, проводимая в рамках Российско-Американского Научного Форума по биомедицинским и поведенческим исследованиям. Мероприятие стало важным шагом на пути к установлению более тесных контактов и обмену опытом между российскими и американскими научными кругами, правительственными учреждениями России и США. Кроме того, одним из ключевых вопросов стал вопрос успешной реализации и финансирования совместных научных проектов.

В рамках проводимых во время конференции мероприятий участники уделили отдельное внимание таким значимым для мирового здравоохранения вопросам, как онкологические заболевания, здоровье матери и ребенка, инфекционные заболевания, орфанные болезни, а также вопросам активного и здорового образа жизни. Эти области являются приоритетными в рамках работы Форума.

Вероника Скворцова, заместитель министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации: «Важнейшим звеном в процессе модернизации

и инновационных преобразований здравоохранения являются развитие и внедрение биомедицинских технологий. Международное партнерство создает базис для значительного ускорения процессов модернизации и инновационного обновления. Наши цели в области развития биотехнологий едины с зарубежными коллегами. Сегодня российской биомедицине, нуждающейся в новых инновационных разработках, нужно стремительно развиваться, поэтому мы видим в лице американской стороны чрезвычайно сильного партнера».

Анатолий Григорьев, д.м.н., профессор, академик РАН и РАМН, вице-президент РАН: «История российско-американского сотрудничества насчитывает не один год, но нынешний, официальный формат оно обрело совсем недавно. Между Российской академией наук и Национальными институтами здоровья США был подписан меморандум о сотрудничестве, это стало новым шагом в формировании и реализации совместных проектов. Мы надеемся, что в рамках данного партнерства нам удастся не только перенять опыт зарубежных коллег в области развития биомедицинских исследований, но также приступить к совместным разработкам в этой области».

На сегодняшний день именно США обладают наиболее высоким научно-техническим потенциалом. Во многом это положение страны-лидера в области инноваций стало возможным благодаря стремительному развитию государственно-частного партнерства. Так, сегодня в США на исследования в области медицины государством выделяется порядка \$31 млрд, еще \$60 млрд — средства, выделяющиеся фармацевтическими компаниями и компаниями других секторов экономики.

Скотт Кэмпбелл (Scott Campbell), исполнительный директор Фонда национальных институтов здравоохранения США: «Наш фонд имеет большой опыт выстраивания партнерских отношений. Сегодня благодаря этому у нас есть возможность поддерживать широкий спектр инициатив, способствующих достижению успеха в проведении научных исследований, подготовке ученых и клиницистов, информированию общественности, а также поддержке

открытий в области медицины. Мы рады этой исторически сложившейся возможности объединить ученых из США и России для обучения и проведения совместных исследовательских работ, что в конечном счете будет способствовать улучшению здоровья населения».

Российско-Американский Научный Форум — это инициатива, созданная в рамках российско-американской двусторонней президентской комиссии и основанная, прежде всего, на убеждении, что люди из различных уголков страны смогут работать в команде, объединив свои усилия в борьбе с социально значимыми заболеваниями.

Эндрю Далем (Andrew Dalehm), вице-президент и главный операционный директор Исследовательского центра Eli Lilly: «Сегодня все мы сталкиваемся с проблемами и теми же проблемами в области здравоохранения, прежде всего, связанными со своевременной диагностикой и эффективным лечением заболеваний, таких как сахарный диабет, рак. Решить их возможно, лишь объединив усилия как государственных, так и частных секторов по всему миру в области разработки новых лекарственных средств. Роль государственно-частного партнерства в данном случае очень важна, ведь будущее таких разработок зависит от эффективности работы новых партнерств в области науки. Бизнес же должен стать источником новых идей и возможностей, а также способствовать трансферу и развитию инновационных технологий».

Другим мероприятием, прошедшим в рамках Российско-Американского Научного Форума с 14 по 18 ноября, стало проведение образовательного курса «Принципы и практика клинических исследований». Курс проходит на базе ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» при участии Клинического центра национальных институтов здравоохранения США (Clinical Center of National Institutes of Health) и при поддержке компании Eli Lilly. По окончании курса все участники занятий прошли заключительное тестирование и были награждены сертификатами.

Редакция журнала сообщает, что по техническим причинам в статье «Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения», опубликованной в № 9 за 2011 год, были допущены ошибки, следует читать:

Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения

М. В. Вершинина*, кандидат медицинских наук, доцент

С. Е. Говорова*

Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Ратынская**, кандидат медицинских наук

*ОМГА, **ФГУ «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России», Омск

Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска

А. Э. Каспарова, кандидат медицинских наук, доцент

Л. Д. Белоцерковцева, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Коваленко, доктор медицинских наук, профессор

И. И. Мордовина

Л. А. Сус

Медицинский институт СурГУ, Сургут

Ключевые слова: беременность высокого риска, фетоплацентарная недостаточность, ангиогенез, эндогенная интоксикация, внутриплацентарная гемодинамика.

Развитие фетоплацентарной недостаточности (ФПН) при беременности до сих пор является причиной осложнений беременности: невынашивания, гестоза (преэклампсии (ПЭ) — в соответствии с МКБ X пересмотра, 1998), синдрома задержки роста плода (СЗРП), которые влияют как на состояние женщины, так и на жизнь и адаптацию плода и новорожденного.

ФПН представляет собой клинический синдром, который обусловлен морфологическими и функциональными изменениями в плаценте на фоне нарушений состояния материнского организма, проявляющийся гипоксией плода и нарушением его роста и развития [13, 19].

На сегодняшний день доказано, что практически все существующие до беременности хронические заболевания приводят к системным изменениям гемодинамики и микроциркуляции при формировании фетоплацентарного круга кровообращения [20, 25].

Роль инфекционного фактора при восходящем инфицировании при развитии ФПН в настоящее время также не вызывает сомнений [3, 17].

Развивающаяся дисфункция метаболических процессов на фоне гипоксии при ФПН, которая выявлена в ряде исследований [27], может служить осно-

вой активации иммунопатологических процессов у матери и плода и способствовать развитию неблагоприятных исходов беременности [17, 19].

Учитывая, что большинством исследователей признано, что при формировании плацентарной недостаточности в спиральных артериях развивается эндотелиальная дисфункция, которая приводит к прогрессирующему нарушению кровотока в сосудах матки и патологическому метаболизму у плода на фоне гипоксии [19, 20], назначение лекарственных средств (ЛС) у пациенток группы высокого риска, которые бы влияли на этиологический фактор и патогенетические нарушения при формировании плаценты, является необходимостью. С учетом сказанного, для профилактики ФПН и удлинения сроков ее компенсации нами предложен комплекс ЛС, который включал препараты эндотелиопротекторного и вазоактивного действия, эссенциальные фосфолипиды, энтеросорбенты, пробиотики, препараты для элиминации инфекции влагалища и цервикального канала и интерфероны растительного происхождения.

В исследуемой литературе для профилактики и лечения эндотелиальной дисфункции при ФПН предлагается включение препаратов комплексного эндотелиопротекторного действия [22, 31]. По данным литературы при дефиците магния в организме человека может возникнуть ряд осложнений: ангиоспазм, дистрофия миокарда, склонность к тромбозам, увеличение сократимо-

сти гладкой мускулатуры и скелетных мышц, патологическое (токсикоз, невынашивание) течение беременности [5, 22, 29].

По данным ряда нерандомизированных исследований (64 беременные с АГ, ожирением и невынашиванием) применение низких доз препарата лактата магния и пиридоксина гидрохлорида (Магне В6) снижало в 3 раза частоту гестоза, частоту пиелонефрита в 6 раз, а также частоту гипоксии плода в родах [10]; исследование (390 беременных с дисплазией соединительной ткани) с применением лечебных доз препарата Магне В6 снижало вероятный уровень преждевременных родов, угрозы прерывания беременности, гестоза [6]; исследование (130 женщин) беременных высокой группы риска по развитию гестоза выявило снижение частоты и тяжести гестоза и ФПН, что позволило отсрочить на 2–4 недели первые клинические признаки гестоза и ФПН [18]. По данным Кокрановского исследования при использовании добавок магния во время беременности наблюдалось снижение риска преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела (7 исследований — 2689 женщин). Согласно результатам, прием препаратов магния до 25 недель беременности снижал частоту преждевременных родов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,94), частоту рождения детей с низкой массой тела (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96) и детей с малыми для гестационного возраста размерами (ОР 0,66; 95% ДИ 0,16–0,90) [24].

Во время роста плода увеличивается общее количество быстро делящихся клеток, что определяет повышение потребности беременных в фолиевой кислоте. От содержания фолатов зависит уровень общего гомоцистеина (ГЦ) в плазме. Нарушение перфузии плаценты, обусловленное гипергомоцистеинемией (ГГЦ), равно как и недостаточное потребление фолатов и его низкая концентрация в сыворотке, отрицательно сказывается на исходе беременности [5, 22]. По данным ряда нерандомизированных исследований (80 беременных с привычным невынашиванием и явлениями начавшегося выкидыша), отмечено снижение уровня ГЦ и нормализация гемостазиограммы на фоне лечения фолиевой кислотой. При анализе исходов беременности ни в одном случае не было выявлено тяжелой ФПН, гестоза тяжелой степени, все беременности закончились в положенный срок [7]. При проведении метаанализа (25 исследований) было показано, что уровень ГЦ был выше у беременных, у которых впоследствии развилась ПЭ. Хотя маркеры оксидантного стресса и дисфункции эндотелия были выше у женщин с ГГЦ, однако механизмы, приводящие к развитию ГГЦ, авторы нашли неубедительными, и необходимость приема фолиевой кислоты при беременности недостаточно доказательной [30]. В 12 исследованиях изучалось влияние дополнительного приема фолиевой кислоты во время беременности на массу тела ребенка при рождении. В 7 из них прием фолиевой кислоты приводил к увеличению массы тела ребенка, в остальных 5 исследованиях подобного эффекта обнаружено не было [32].

Во время беременности для улучшения маточно-плацентарного кровотока предлагается использование вазоактивных препаратов. С.В.Новиковой [14] проведено исследование эффективности воздействия на уровень внутриплацентарного кровотока ксантинола никотината (у 31 пациентки). Выявлено, что на фоне проведения инфузии ксантинола никотината уровень плацентарного кровотока повышался во всех зонах плаценты. При анализе Кокрановских исследований, доказательных работ по эффективности использования вазоактивных препаратов во время беременности не найдено.

Известно, что при ФПН нарушаются структура клеточных мембран и функция ферментных систем на фоне развивающейся гипоксии [20]. В исследованиях Радзинского и др. [16] при ФПН

было выявлено достоверное уменьшение структурных фосфолипидов в мембранах эритроцитов с одновременным нарастанием содержания общего холестерина, что приводило к закономерному снижению функциональной активности клетки. По мнению автора, формирование мембранно-клеточной патологии на фоне активации перекисного окисления липидов при формировании ФПН в ранние сроки беременности приводило к развитию осложнений беременности. ПЭ (токсикоз) беременных развивается при формировании ФПН в ранние сроки беременности и сопровождается дезадаптацией функции эндотелиальных клеток с развитием синдрома полиорганной недостаточности и поражением функции органов и систем, в том числе и печени [2, 28]. При беременности, осложненной ПЭ, развивается синдром эндогенной интоксикации [11]. В связи с вышесказанным для профилактики и лечения ФПН и ПЭ предлагается использование эссенциальных фосфолипидов. Эссенциальные фосфолипиды нормализуют процесс внутриклеточного дыхания в митохондриях, а также, наряду с магнием, воздействуют на процесс окислительного фосфорилирования в энергетическом обмене клеток. По мнению ряда авторов, включение в комплекс лечебных мероприятий ФПН и СЗРП эссенциальных фосфолипидов позволяет не только предупредить развитие субкомпенсированной ФПН, но и предупредить развитие гестоза [8, 14]. До настоящего времени основной сферой клинических исследований эффективности Эссенциале форте Н являлись заболевания печени. Известно, что возрастающее количество эндогенных половых гормонов, свойственных периоду беременности, приводят к усилению белковообразовательной и антитоксической функций печени, активации углеводного и липидного обмена. Поражение печени при беременности с нарушением функции может явиться причиной развития ФПН [26]. Эффективность использования Эссенциале форте Н в лечении заболеваний печени и токсикоза беременных была доказана. С клинических позиций эффективность использования Эссенциале форте Н во время беременности для профилактики и лечения ФПН и ПЭ не вызывает сомнений, однако рандомизированных исследований по применению Эссенциале форте Н при ФПН не проводилось.

Местное и системное лечение клинических урогенитальных инфекций

является компонентом комплексной терапии осложнений беременности [15]. Для повышения неспецифической резистентности организма беременной в современных условиях предлагается использование интерферонов. По данным ряда исследований локальный эффект интерферонов связан с восстановлением биоценоза влагалища за счет повышения фагоцитарной активности лейкоцитов: уменьшением колонизации родовых путей условно-патогенными микроорганизмами, вирусами, хламидиями, уреаплазмами [1, 12].

При изучении исходов беременности у женщин с клинической инфекцией влагалища и шейки матки, при использовании интерферонов (584 беременных), было отмечено уменьшение уровня инфекционных осложнений у детей при рождении в 1,5 раза, проявлений тяжести ФПН, асфиксии при рождении, гипоксически ишемического поражения ЦНС, задержки внутриутробного роста [3]; исследование применения интерферона растительного происхождения Эпигенин тим (150 беременных) подтвердило снижение уровня осложнений беременности [1]. Работ с позиций доказательной медицины улучшения исходов беременности при применении интерферонов нами не найдено.

Использование сорбционно-пробиотической терапии во время беременности снижает уровень интоксикации и восстанавливает естественную микрофлору желудочно-кишечного тракта и влагалища [4]. Применение энтеросорбента (60 беременных с внутриутробными инфекциями) показало снижение концентрации эндотоксина в крови беременных в 1,5 раза, снижение субкомпенсации ФПН в 2 раза [21]; исследование (205 беременных) с использованием сорбционной терапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционного генеза выявило снижение частоты преждевременных родов в 3,77 раз, СЗРП — в 1,8 раза, пневмонии у новорожденных — в 4,8 раза, послеродовых эндометритов — в 3,3 раза [23]. По данным Кокрановского исследования по результатам использования пробиотиков во время беременности при анализе 4 исследований (2 из которых были исключены) было выявлено, что применение пробиотиков свидетельствовало о снижении риска генитальных инфекций на 81% (ОР 0,19; 95% ДИ 0,08–0,48) [24].

Для поиска эффективной профилактики и терапии ФПН с улучшением

исходов беременности необходимо проведение новых исследований.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ранней комплексной лекарственной терапии при беременности на формирование плаценты при исходах беременности у женщин высокого риска.

Материалы и методы: проведено проспективное исследование течения беременности и ее исходов у 53 беременных группы высокого риска по развитию патологии. Первую группу исследования составили 31 беременная с комплексным профилактическим лечением во время беременности; вторую группу — 22 пациентки без него. Всем пациенткам исследуемых групп проводили лабораторно-инструментальные методы исследования:

- исследование клеток цервикального канала на наличие *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *M. genitalis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и посевы на *U. urealyticum*, *M. hominis* (с использованием тест-систем «Mycoplasma IST 2» фирмы BioMérieux (Франция)), посевы на неспецифическую флору с использованием тест-систем LACHEMA (Чехия);
- исследование уровня тромбксана и простациклина в моче в 11–12 и 16 недель беременности, проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Assay Designs Correlate-EIA TM;
- исследование молекул средней массы в 11–12 и 16 недель определялось методом спектрофотометрии;
- ультразвуковое исследование (2D- и 3D-сканирование), включая показатели гемодинамики маточно-плацентарного и плодового кровотока — на УЗИ-аппарате Voluson-730 EXPERT;
- морфологическое изучение плаценты проведено стандартным методом.

Комплекс лечебных мероприятий с учетом патогенетических подходов формирования ФПН (разработан авторами) включал: магния лактат и пиридоксина гидрохлорид (патентованное название Магне В6 содержит 470 мг лактата магния и 5 мг витамина В6) по 1 таблетке/сутки ежедневно до 12 недель, фолиевую кислоту 4 мг/сутки ежедневно на протяжении всей беременности, энтеросорбент (патентованное название Энтеросгель) в первом триместре беременности по 45 мг/сутки внутрь

Микробиоценоз содержимого шейки матки в I триместре

Таблица 1

Спектр возбудителей	С лечением, n = 31	Без лечения, n = 22
Нет роста	12,90% (4)	13,64% (3)
<i>Lactobacillus</i>	6,45% (2)	—
<i>Chlamydia trachomatis</i>	12,90% (4)	4,55% (1)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	45,16% (14)	31,82% (7)
<i>Mycoplasma hominis</i>	3,23% (1)	—
<i>Candida albicans</i>	12,90% (4)	22,73% (5)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	6,45% (2)	18,18% (4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	12,90% (4)	—
<i>Escherichia coli</i>	9,68% (3)	—
<i>Proteus mirabilis</i>	3,23% (1)	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,23% (1)	—
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,23% (1)	9,09% (2)
Моноинфекции	64,52% (20)	68,18% (15)
Микст-инфекции	22,58% (7)	18,18% (4)

Примечание: * $p < 0,05$ (достоверность определена между группами с лечением и без лечения); ** $p < 0,01$.

14 дней, ксантинола никотинат (в 14, 24, 32 недели по 450 мг/сутки по 14 дней внутрь), эссенциальные фосфолипиды (субстанция EPL) (патентованное название Эссенциале форте Н в 16, 24, 32 недели по 3 капсулы (900 мг)/сутки 21 день. При наличии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки проводилась санация — хлоргексидин местно (патентованное название Гексикон) влагалищные суппозитории курсом 10 дней с первого триместра, глицирризиованная кислота (патентованное название Эпиген интим) спрей с 1-го триместра курсом 10 дней, пробиотик Наринэ (комбинированный симбиотический молочный продукт, содержащий штаммы молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* EP 317/402) 1500 мг/сутки курсом 2–4 недели. Статистический анализ произведен с помощью определения непараметрических критериев Вилкоксона (Т) и Манна–Уитни (U); достоверность различий оценивалась по значению критерия углового распределения Фишера (ф). Достоверными считались значения при $P < 0,05$, $T < 0,05$, $U < 0,05$, $\phi < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациенток был сопоставим в обеих группах. Клинический анализ показал, что в анамнезе у пациенток обеих групп характерным было наличие высокого уровня соматической патологии: артериальная гипертензия (12,90% и 4,55% соответственно), заболевания желудочно-кишечного тракта

(19,35% и 13,64% соответственно), хронический тонзиллит и гайморит (25,81% и 31,82%), а также заболевания почек (6,45% и 9,09% соответственно) и анемия средней и тяжелой степени (3,25% и 4,55% соответственно) ($p > 0,05$), в анамнезе был отмечен высокий уровень воспалительных гинекологических заболеваний — 87,10% и 81,81% соответственно. При изучении исходов предыдущих беременностей повторнородимых было 77,42% и 40,91% ($p < 0,01$), аборт имели 46,16% и 4,55% ($p < 0,01$), самопроизвольные аборт — 12,90% и 18,18% ($p > 0,05$); преждевременные роды, ПЭ и рождение маловесных детей имели только женщины 1-й группы — 3,23%, 3,23% и 6,45% соответственно. При обследовании: мазки 3–4 степени чистоты были выявлены у 83,87% и 63,64% обследованных ($p > 0,05$). При верификации вида урогенитальной инфекции бактериальный вагиноз был выявлен у 6,45% и 4,55% беременных, кандидозный вульвовагинит — у 6,45% и 18,18% соответственно ($p > 0,05$), в остальных случаях вульвовагинит носил неспецифический характер. При верификации вида возбудителей урогенитальной инфекции в цервикальном канале получены результаты (табл. 1), которые считались положительными при титре возбудителей (10^4 КОЕ/мл и более).

Одним из показателей воспалительного процесса в плаценте является развитие признаков эндотелиальной дисфункции. При эндотелиальной дисфункции нарушается равновесие между продукцией

Таблица 2

Динамика показателей некоторых факторов ангиогенеза в моче беременных

Параметры	12 недель беременности		16 недель беременности	
	С лечением, n = 31	Без лечения, n = 22	С лечением, n = 31	Без лечения, n = 22
Тромбоксан, нг/мл	1118,00 ± 657,27	817,00 ± 860,04 ^{2U*}	822,90 ± 372,45	1246,15 ± 989,97 ^{1U*}
Простаглицлин, нг/мл	1281,00 ± 1095,97	1363,81 ± 852,58	861,70 ± 259,56	1359,15 ± 727,18 ^{1U*}

Примечание: *p < 0,05 (достоверность определена между группами с лечением и без лечения); **p < 0,01.

Таблица 3

Динамика показателей эндогенной интоксикации

Параметры	12 недель беременности		16 недель беременности	
	С лечением, n = 31	Без лечения, n = 22	С лечением, n = 31	Без лечения, n = 22
МСМ 254	0,35 ± 0,15 ^{2U*, 1T*}	0,26 ± 0,13	0,28 ± 0,08	0,55 ± 0,12 ^{1U**, 2T**}
МСМ 280	0,60 ± 0,27 ^{2U**, 1T**}	0,40 ± 0,19	0,46 ± 0,16	0,66 ± 0,19 ^{1U**, 2T**}

Примечание: *p < 0,05 (достоверность определена между группами с лечением и без лечения); **p < 0,01.

Таблица 4

Показатели маточно-плацентарного и плодового кровотока при доплеровском исследовании в ранние сроки беременности

Параметры	12 недель беременности		16 недель беременности	
	С лечением, n = 31	Без лечения, n = 22	С лечением, n = 31	Без лечения, n = 22
МА правая (СДО)	3,08 ± 1,32	5,08 ± 3,71	2,53 ± 0,42	3,07 ± 0,19
МА левая (СДО)	3,06 ± 0,89	3,23 ± 0,65	2,23 ± 0,28	3,29 ± 0,21
Артерия пуповины (СДО)			4,60 ± 0,64	4,96 ± 0,45
Спиральные артерии (СДО)	1,89 ± 0,42	1,92 ± 0,13	1,68 ± 0,13	1,71 ± 0,06
Межворсинчатое пространство	1,75 ± 0,34	1,67 ± 0,18	1,88 ± 0,43	2,16 ± 0,13
Индекс васкуляризации (VI)	9,48 ± 3,30	17,49 ± 9,16 ^{**}	4,92 ± 5,0	19,56 ± 8,27 ^{**}
Индекс кровотока (FI)	33,20 ± 6,82	35,2 ± 9,27	32,64 ± 5,66	34,06 ± 5,74
Поточно-васкуляризационный индекс (VFI)	5,05 ± 2,46	7,74 ± 4,41	1,66 ± 0,95	5,53 ± 1,44 ^{**}

Примечание: *p < 0,05 (достоверность определена между группами с лечением и без лечения); **p < 0,01.

вазоконстрикторов и вазодилататоров в пользу тромбоксана, что приводит к развитию ФПН и других осложнений беременности [20]. При изучении уровня простаглицлина и тромбоксана в группе с лечением нами выявлено однотипное снижение обоих показателей в динамике беременности при сохраненном смещении соотношения в пользу простаглицлина. Во 2-й группе отмечено однонаправленное достоверное повышение уровня тромбоксана и простаглицлина в динамике беременности, при уменьшении соотношения в пользу простаглицлина с 1,7 до 1,1 (табл. 2).

Для подтверждения предположения о развитии эндотелиальной дисфункции и возможных метаболических нарушений при развитии ФПН у пациенток

высокого риска нами сделана попытка изучить маркеры синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) по уровню молекул средней массы (МСМ) в периферической крови. МСМ являются универсальными факторами интоксикации при СЭИ. Доказано, что МСМ угнетают фагоцитарную активность лейкоцитов и скорость их миграции, вызывают нарушение функции тромбоцитов, микроциркуляторного русла, ингибируют митохондриальное окисление, нарушают процессы транспорта аминокислот, способны оказывать прямое ингибирующее влияние на активность ряда ферментов [9]. В последние годы в научной литературе особый интерес представляет изучение СЭИ при ПЭ, при развитии которой отме-

чен высокий уровень МСМ [2]. При изучении уровня МСМ нами выявлено, что при проведении комплексного лечения отмечено снижение уровня МСМ и интоксикации, при обратной динамике уровня МСМ в контрольной группе (p < 0,01) (табл. 3).

С целью изучения становления фетоплацентарной системы проведено исследование гемодинамики матки и плаценты с 1-го триместра беременности. При оценке показателей доплерометрии (ДМ) в маточных артериях при обследовании в 12 недель беременности в обеих группах отмечены высокие показатели периферического сопротивления (систола-диастолическое отношение (СДО) > 2,4). Гемодинамические нарушения (ГДН) 1-й ст. выявлялись с 16 недель беременности у 19,36% и 36,37% соответственно. ГДН 2-й ст. были выявлены только у пациенток 2-й группы (9,09%). В динамике беременности снижение показателя СДО и улучшение кровотока в маточных артериях отмечено только в группе беременных, получавших лечение. Формирование недостаточности кровотока отмечено также при исследовании межворсинчатого пространства в 16 недель в группе без комплексного лечения. При проведении трехмерной ДМ в 12 недель беременности при изучении индексов VI, FI, VFI отмечено уменьшение объема капиллярной крови в динамике беременности с возможным развитием облитерирующей ангиопатии при формировании плаценты в обеих группах (табл. 4). Комплекс профилактических мероприятий, который был назначен пациенткам при неблагоприятном формировании плаценты, оказался эффективным по отношению к исходам беременности.

В обеих группах беременности закончились родами. При беременности признаки ПЭ легкой степени возникли в более поздние сроки беременности 36,42 ± 2,11 и 31,81 ± 11,61 соответственно; ПЭ средней степени тяжести осложнила беременность у 3,22% и 8,33% женщин. Средние сроки родоразрешения в группах составили 39,05 ± 0,8 и 37,12 ± 1,3 соответственно. Операция кесарева сечения была проведена у 6,45% и 27,28% пациенток. В структуре показаний для оперативного родоразрешения во 2-й группе дистресс плода составил 9,09% (p < 0,05). Средняя масса новорожденных при рождении составила 3349,1 ±

745,0 и $2914,5 \pm 752,1$ соответственно; в асфиксии легкой степени рождены 9,67% и 13,64% новорожденных ($p > 0,05$); синдром задержки роста у новорожденного первой степени выявлен у 3,12% и 13,64% соответственно ($p < 0,05$); поражение ЦНС гипоксического характера — у 6,45% и 18,18% детей ($p > 0,05$).

При морфологическом исследовании плацент во всех случаях была выявлена патология. Из общепатологических процессов в плаценте превалировало воспаление и хроническое нарушение маточно-плацентарного кровообращения. По топике воспалительного процесса преобладали пролиферативный виллизит и базальный децидуит, что подтверждало развитие восходящего бактериального инфицирования во время беременности; в 70,97% и 54,55% было диагностировано сочетание базального и париетального децидуита с васкулитом створчатых ворсин. Субкомпенсированная стадия ФПН выявлена в 12,5% и 40,90% обследованных и достоверно превалировала во 2-й группе женщин ($p < 0,05$).

Выводы

Результаты наших исследований свидетельствуют, что проведение курсов профилактики с ранних сроков беременности, с использованием группы лекарственных препаратов с комплексным воздействием на основные звенья патогенеза развития ФПН у пациенток высокого риска, при формирующихся нарушениях материнской и плодовой гемодинамики и признаках эндотелиальной дисфункции плаценты, способствуют снижению эндогенной интоксикации и длительной компенсации нарушений в системе «мать—плацента—плод». Проведенное профилактическое лечение позволяет снизить тяжесть ФПН и улучшить исходы беременности, родов и состояние новорожденных. Учитывая, что группа женщин, включенных в исследование, имела высокий риск развития ФПН при ее формировании, возможно, проведение полноценной предгравидарной подготовки могло бы с большей эффективностью устранить развитие эндотелиальной дисфункции и нарушение маточно-плацентарного кровообращения. ■

Литература

1. Башмакова Н. В., Моторнюк Ю. И., Зильбер Н. А. Проблемы диагностики и терапии генитально-герпеса при беременности // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2007, № 5, с. 64–67.
2. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Нестеров Н. Л., Зинин В. Н. Экстракорпоральная гемокоррекция в патогенетической терапии гестоза у беременных. Сургут, 2008, с. 101.
3. Бочарова И. И., Аксенов А. Н., Башакин Н. Ф. и др. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме внутриутробной инфекции новорожденных // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2007, № 5, с. 60–63.
4. Гвасалия А. Г. Клиническое значение заповров беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004, с. 23.
5. Городницкая Е. Э. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложненных беременности // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2010, т. 10, № 4, с. 20–24.
6. Грачева О. Н. Дисплазия соединительной ткани — профилактика гестационных осложнений // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010, т. 9, № 3, с. 40–46.
7. Доброхотова Ю. Э., Сухих Г. Т., Дюбаева Э. М. и др. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2007, № 5, с. 9–12.
8. Игнатко И. В., Давыдов А. И., Рыбин М. В. Принципы терапии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006, т. 5, № 6, с. 68–74.
9. Камышиников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: «МЕДпресс-информ», 2004, с. 297–302.
10. Кошелева Н. Г., Никологорская Е. В. Профилактическое применение Магне-В6 у беременных женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающим невынашиванием беременности // Гинекология. 2010, т. 12, № 3, с. 3–6.
11. Лысков Ю. А. Технологии энтеросорбции при заболеваниях печени (В сб.: Применение препарата энтеросгель в медицине). М., 2007, № 2, с. 31–34.
12. Малиновская В. В., Деленя Н. В., Ариненко Р. Ю. Комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для взрослых и детей. М., 2006, с. 87.
13. Милованов А. П., Савельев С. В. Внутриутробное развитие человека. М., 2006, 384 с.
14. Новикова С. В. Фармакотерапия фетоплацентарной недостаточности в ante- и интранатальных периодах. Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2008, с. 269–291.
15. Новикова С. В., Шугинин И. О., Малиновская В. В., Паршина О. В., Гусева Т. С. Иммунокоррекция как компонент фармакотерапии плацентарной недостаточности // Фармакотерапия. 2008, № 2, с. 10–12.
16. Радзинский В. Е., Оразмурадов А. А., Милованов А. П. и др. Ранние сроки беременности. М., 2005, 436 с.
17. Сергеева В. А. Синдром фетального воспалительного ответа // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2009, т. 8, № 6, с. 62–70.
18. Сидорова И. С., Унанян А. Л. Роль магния в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2010, т. 9, № 2, с. 12–14.
19. Стрижаков А. Н., Игнатко И. В. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009, т. 8, № 2, с. 5–15.
20. Сухих Г. Т., Выхляева Е. М., Ванько Л. В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. 2008, № 5, с. 3–7.
21. Торчинов А. М., Цахилова С. Г., Совдагарова Ю. Э. и др. Комплексное лечение гестоза с применением энтеросорбента «Полисорб МП» // Русский медицинский журнал. 2008, т. 16, № 1, с. 16–17.
22. Торишн И. Ю., Рудаков К. В., Тетруашвили Н. К., Громова О. А. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010, № 4, с. 67–71.
23. Хамадянов У. Р., Абсаямова Д. Ф. Невынашивание беременности инфекционного генеза. Современные подходы к лечению // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007, т. 6, № 5, с. 23–29.
24. Хофмейер Д. Ю., Нейлсон Д. П., Алфуревич З., Кроутер К. А. и др. Кокрановское руководство: Беременность и роды. Под общ. ред. Г. Т. Сухих. Пер. с англ. В. И. Кандрора, О. В. Ереминой. М.: Логосфера 2010, с. 440.
25. Цывьян П. Б., Башмакова Н. В., Маркова Т. В. и др. Внутриутробное программирование заболеваний человека: от адаптации к патологии. Екатеринбург, 2007, с. 72.
26. Шехман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. ТриадаХ, 2005, 816 с.
27. Baschat AA Fetal responses to placental insufficiency: an update // Brit. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 111. P. 1031–1041.
28. Duley L. Pre-eclampsia and hypertension // Clin. Evid. 2004. Dec. № 12. P. 2016–2034.
29. Gude N. M., Stevenson J. L., Moses E. K., King R. G. Magnesium regulates hypoxia stimulated apoptosis in the human placenta // J. Clin. Sci. 2000. Vol. 98. № 4. P. 375–380.
30. Mignini L. E., Lathe P. M., Villar J. et al. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine // J. Obstet Gynec. 2005. Vol. 105. P. 411–425.
31. Ong S., Lash G., Baker P. N. Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies // J. Baillieres Best Pract Clin Obstet Gynaecol. 2000. Vol. 14 (6). P. 969–1049.
32. Tamura T., Picciano M. F. Folate and human reproduction // Am J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83. P. 993–1016.

Комбинированная терапия заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека

А. М. Соловьев*, кандидат медицинских наук, доцент

И. Н. Анискова**, кандидат медицинских наук

*МГМСУ, Москва

** ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции, Краснодар

Ключевые слова: вирус папилломы человека, неоплазия, патология шейки матки, Изопринозин.

Папилломавирусная инфекция привлекла особое внимание в последнее время в связи с ролью этой группы вирусов в развитии рака. Доказательство того, что некоторые типы вируса папилломы человека (ВПЧ) способны вызывать рак шейки матки, было отмечено Нобелевской премией по медицине 2008 года.

На сегодня известно более 200 типов ВПЧ. Вирусы, поражающие аногенитальную область, условно разделяют на две группы: высокого и низкого онкогенного риска. Клиническую значимость такого деления типов ВПЧ иллюстрирует табл. 1. Из нее видно, что злокачественные новообразования гениталий, а также дисплазии средней и тяжелой степени ассоциированы именно с ВПЧ высокого онкогенного риска (например, 16-й и 18-й типы). По данным Прилепской В. Н. и соавт. [1], в 58% случаев обнаружения ВПЧ у женщин с различной генитальной патологией присутствуют типы высокого онкогенного риска — 16 и 18.

Классификация

К ВПЧ-поражениям относят аногенитальные бородавки — остроконечные кондиломы, вульгарные бородавки, плоские кондиломы. Необходимо помнить, что различные виды бородавок (кондилом) — это лишь часть спектра поражений, вызванных ВПЧ. Существуют еще субклиническая и латентная формы инфекции, а также ВПЧ-ассоциированные заболевания — интраэпителиальные неоплазии (ИН) различных степеней. В частности, известно, что более чем у 60% женщин с аногенитальными бородавками имеется сопутствующая цервикальная ИН (CIN) в субклинической форме [2]. Помимо

Таблица 1
Ассоциация различных типов ВПЧ с неоплазиями у женщин (по Grimshaw R., 2007)

Вид неоплазии	% поражений, вызванных ВПЧ 16-го, 18-го типа	% поражений, вызванных ВПЧ 6-го, 11-го типа
Рак шейки матки	70	—
Рак влагалища/вульвы	70	—
CIN III & CIS	70	—
CIN II	50	—
CIN I	25	10
Аногенитальные бородавки	—	90

CIN с ВПЧ могут быть ассоциированы ИН вульвы (VIN), полового члена (PIN) и анальной области (AIN) [3].

В мировой практике используются различные классификации папилломавирусной инфекции и ассоциированных с ней заболеваний. Ориентировочная классификация представлена Handley J. et al. [4]:

ВПЧ-инфекция

1. Клинические формы (видимые невооруженным глазом или невидимые, но при наличии соответствующей симптоматики):

- бородавки (остроконечные кондиломы, плоские кондиломы, вульгарные бородавки);
- симптоматические ИН на ранних стадиях — койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии (плоские кондиломы).

2. Субклинические формы (невидимые невооруженным глазом и бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):

- асимптоматические ИН на ранних стадиях — койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии.

3. Латентные формы (отсутствие морфологических или гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ).

Заболевания, ассоциированные с ВПЧ

Клинические и субклинические формы:

- ИН на ранних стадиях — слабо выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз (CIN I);

- ИН на поздних стадиях — выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз (CIN II);
- ИН на поздних стадиях — тяжелая дисплазия или карцинома in situ ± койлоцитоз, дискератоз (CIN III или CIS);
- микроинвазивная плоскоклеточная карцинома.

Кроме этого, в литературе при описании поражений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, применяют классификацию по Папаниколау — в зависимости от степени изменений в мазках выделяют 5 классов. ВОЗ рекомендует использовать Терминологическую систему Бетесда (TBS) — норма, ASC-US, LSIL, HSIL, карцинома. Однако TBS не исключает использование терминов CIN и «дисплазия». Для удобства понимания терминологии врачами и единообразие в определении подходов к диагностике и лечению патологии шейки матки в табл. 2 приведено соотношение терминов различных морфологических классификаций.

Эпидемиология

По оценкам Центра по контролю заболеваемости (CDC) в США ВПЧ инфицируются до 5,5 млн человек в год [5]. В Европе в год регистрируется 554 000 случаев, вызванных этими вирусами: в том числе цервикальных неоплазий легкой степени (CIN I), генитальных бородавок, цервикальных неоплазий средней и тяжелой степени (CIN II

Таблица 2

Сравнение различных морфологических классификаций неопластических заболеваний шейки матки (адаптировано по [Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 56 с.]

По Папаниколау	TBS	CIN	Дисплазия
Класс 1	Норма	Норма	Норма
Класс 2	ASC	Атипия	Атипия
Класс 3	LSIL	CIN I	Легкая дисплазия
	HSIL	CIN II	Умеренная дисплазия
		CIN III	Тяжелая дисплазия
Класс 4			Карцинома in situ
Класс 5	Инвазивный рак	Рак	Инвазивный рак

и III), рака шейки матки. Таким образом, в сутки по этой причине умирает до 40 человек [Gross et al., 2008]. По данным российских ученых папилломавирусная инфекция гениталий встречается у 44,3% женщин, обращающихся в гинекологические клиники [6].

Диагностика

Комплексная диагностика заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, предполагает клинко-визуальный осмотр, кольпоскопическое исследование, тестирование на ВПЧ, использование цитологических и/или гистологических методов.

Лечение

Согласно существующим принципам по ведению больных с клиническими проявлениями, связанными с ВПЧ, лечение аногенитальных ВПЧ-поражений направлено на разрушение тем или иным методом папилломатозных очагов, возникающих на месте внедрения вируса. Именно такой подход приведен во всех основных рекомендациях по ведению больных с ВПЧ-инфекцией (CDC, Европейских рекомендациях, рекомендациях ВОЗ). Такой подход представлен и в рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

Как для лечения клинических проявлений ВПЧ-инфекции, так и ассоциированных с ней заболеваний (в первую очередь это касается CIN II и CIN III) применяют деструктивные методы — хирургические, физические (крио-, электро- или лазеротерапия, радиоволновая хирургия) и химические. При CIN I тактика может различаться в зависимости от величины поражения шейки матки, наличия другой патологии и возможностей самой пациентки [7]. При небольшом поражении чаще рекомендуют оставить женщину под наблюдением и периодически выполнять обследования — тесты на ВПЧ, кольпоскопию, цитологию. Очень важно при этом диагностировать и лечить воспалительные,

дисгормональные и другие заболевания урогенитального тракта. Большую роль в определении тактики ведения больных в этих случаях имеет желание пациентки и ее возможность регулярного посещения врача для проведения обследования.

Более эффективным методом лечения при патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, является комбинация деструкции с адьювантной противовирусной и иммуномодулирующей терапией. Применение активаторов противовирусного иммунитета позволяет повысить эффективность лечения за счет снижения частоты рецидивов, а также воздействия непосредственно на репродукцию вируса.

Одним из немногих иммуномодулирующих препаратов, в инструкции по применению которого указанная терапия заболеваний, вызванных ВПЧ, является Изопринозин. Он также входит в Европейскую классификацию методов лечения аногенитальных бородавок [8]. В настоящее время накоплен огромный опыт применения Изопринозина, так как используется он с 70-х годов XX века и зарегистрирован в большинстве стран Европы.

Изопринозин (инозин пранобекс) — иммуномодулятор, стимулирующий противовирусную защиту организма. Препарат нормализует дефицит или дисфункцию клеточного иммунитета, индуцируя созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов и Т1-хелперов, потенцируя индукцию лимфопрлиферативного ответа в митогенных или антиген-активных клетках. Изопринозин моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функцию Т8-супрессоров и Т4-хелперов, а также повышает количество иммуноглобулина G и поверхностных маркеров комплемента. Препарат повышает синтез интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), регулирует экспрессию рецепторов ИЛ-2, существенно увеличивает секрецию эндогенного гамма-интерферона и уменьшает продукцию

интерлейкина-4 в организме, а также усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов [9–14].

Помимо иммуномодулирующего, Изопринозин обладает прямым противовирусным действием, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК.

Таким образом, Изопринозин прямо и косвенно, обладая противовирусным действием и оказывая влияние на противовирусный иммунитет, способен подавлять репликацию ВПЧ и образование вирусных белков. Эти эффекты могут изменять механизм взаимодействия ВПЧ и макроорганизма, препятствуя переходу вируса из транзитной в персистирующую форму, а также влияя на клиническую манифестацию инфекции.

Одним из показаний применения препарата являются инфекции, вызванные ВПЧ: остроконечные кондиломы, папилломавирусная инфекция вульвы, вагины и шейки матки (в составе комплексной терапии).

При инфекциях, вызванных ВПЧ, Изопринозин назначают по 3 г/сут (2 таблетки 3 раза в сутки) как дополнение к местной терапии или хирургическому вмешательству в течение 14–28 дней или 5 дней в неделю последовательно в течение 1–2 недель в месяц в течение 3 месяцев.

В работе Забелева А.В. и соавт. [15] показано исчезновение атипичного эпителия после проведения курсов Изопринозина женщинам с ВПЧ-ассоциированными плоскоклеточными ИН низкой степени. Изопринозин назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней, 3 курса с интервалом 1 месяц.

Аналогичные результаты — улучшение морфологической картины эпителия вульвы — показаны в исследовании Sun Kuie Tay [16]. Инозин пранобекс назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 6 недель. Положительный эффект был достигнут у 63,5% больных, а в группе, принимавшей плацебо, — у 16,7% (рис. 1).

В другом исследовании при монотерапии Изопринозином по 3 г в сутки у 44 женщин с CIN I (длительность лечения 10 дней) и CIN II (длительность лечения 21 день) установлено, что выраженный клинический эффект наблюдался у 88,6% пациенток — полностью исчезало поражение эпителия эктоцервикса, что подтверждалось кольпоскопически и гистологически [17] (рис. 1).

Для мониторинга и обработки результатов исследования с позиций доказательной медицины в 2008 г. была разработана и внедрена программа «Астра» — общероссийская многоцентровая программа мониторинга, обобщения и формирования статистической отчетности об особенностях и результатах применения изопринозина при лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в условиях обычной медицинской практики. В исследовании участвовал 6191 пациент (5896 женщин и 295 мужчин) [1]. Пациенткам, принявшим участие в исследовании, проводилась терапия в соответствии с выявленными заболеваниями. В комплекс лечения был включен препарат Изопринозин. При наличии только остроконечных кондилом вульвы и влагалища проводилась монотерапия Изопринозином. Лечение CIN I–II, локализованных на ограниченном участке эктоцервикса, полностью доступном для кольпоскопии, без поражения цервикального канала, у 58 пациенток также проводилось препаратом Изопринозин в виде монотерапии. При отсутствии положительного эффекта производили адекватное иссечение пораженной ткани. Рекомендуются терапевтические дозы Изопринозина соответствовали тяжести поражения эпителия ВПЧ. При выявлении остроконечных кондилом в области вульвы и влагалища Изопринозин назначали по 50 мг/кг/сут в течение 5 дней тремя курсами с перерывом в месяц. При цитологических и гистологических данных, соответствующих CIN I–II, Изопринозин применяли по 50 мг/кг/сут, 10 дней в месяц 3 курсами с перерывом в месяц. При субклинических формах ВПЧ-поражений эпителия препарат назначали по 50 мг/кг/сут, курс лечения — от 10 до 21 дня.

До лечения койлоцитоз при нормальной кольпоскопической картине был выявлен у 1367 пациенток, а после лечения — только у 71. Лечение остроконечных кондилом оказалось эффективным у 91% пациенток, комбинированное лечение CIN I — у 90%, комбинированное лечение CIN II — у 82%, лечение субклинической формы ВПЧ-инфекции — у 91% (рис. 1).

В работе Клинышковой Т. В. и соавт. [18] показана высокая частота регресса CIN I (70%) и элиминации ВПЧ (83,3%) при использовании Изопринозина в режиме монотерапии и комбинированного лечения в сочетании с деструкцией у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки (рис. 1). Изопринозин назначали



Рис. 1. Сравнительная эффективность Изопринозина при лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ

по 3 г в сутки двумя 10-дневными курсами — за 1 месяц до деструкции и с 1-го дня деструкции.

Недавно был проведен метаанализ результатов применения изопринозина [19]. Данные литературы, базирующиеся на 15 источниках, в которых описано 2369 случаев применения Изопринозина в качестве монотерапии, 3369 — в комбинации с другими методами, в сравнении с 71 наблюдением плацебо-контроля и 575 наблюдениями за традиционным лечением свидетельствуют об эффективности вспомогательной иммунотерапии Изопринозином на фоне традиционных методов при терапии генитальных поражений, ассоциированных с ВПЧ.

Интересным является факт прекращения обнаружения ВПЧ из очагов поражения в ходе проводимой комбинированной терапии с применением Изопринозина. Несмотря на то, что во многих работах говорится о полной элиминации вируса, правильнее говорить именно о прекращении выделения ВПЧ из очагов поражения или урогенитального тракта, поскольку методология диагностики заключается в исследовании соскобного материала, взятого из этих зон. Говорить в этом случае о полной элиминации ВПЧ из организма или даже из урогенитального тракта будет слишком смело и бездоказательно.



Рис. 2. Воздействие Изопринозина на прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения

Прилепская В. Н. сообщает о прекращении выделения ВПЧ у 65,6% больных после комбинированной терапии (Изопринозин + деструкция очагов) CIN низкой степени [6]. При использовании только деструкции очагов этот результат был достигнут у 46,9% больных (рис. 2). Изопринозин назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней за 7–10 дней до проведения деструкции.

Похожие результаты — прекращение выделения ВПЧ у 77% больных — показаны в исследовании Шевниной И. В. (2009) при комбинированной терапии женщин с CIN и аногенитальными бородавками. Изопринозин назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 0,5 грамма 3 раза в сутки в течение 20 дней.

В другом исследовании Изопринозин назначали женщинам с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ [20]. Препарат назначали после проведения обследования и противовоспалительной терапии по 3 г в сутки в течение 10 дней. Элиминация ВПЧ достигнута у 95,3% пациенток (рис. 2).

Есть и другие исследования, в которых показано прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения у 69,6–97,8% женщин, принимавших Изопринозин [21–23] (рис. 2).

Представленные данные свидетельствуют о возможной эффективности монотерапии Изопринозином при бессимптомном вирусовыделении, когда применение деструктивных методик не показано.

Профилактика

С целью профилактики рака шейки матки и тяжелых дисплазий женщинам можно рекомендовать вакцинацию. Сегодня на российском рынке доступны две вакцины — Гардасил и Церварикс. Их эффективность с точки зрения профилактики развития рака и CIN всех степеней практически одинакова и близка к 100%. Вакцинация позволяет предотвращать не только CIN, но даже минимальные изменения морфологической картины эпителия шейки матки. Какие-либо отклонения в мазках по Папаниколу выявлялись у 42% невакцинированных и только 14% вакцинированных девочек в возрасте от 11 до 21 года при наблюдениях за ними в течение 3 лет [24].

По сообщениям специалистов, вакцина эффективна для профилактики рака независимо от того, инфицирована женщина вирусом или нет. Однако подчеркивается профилактический, а не лечебный характер вакцин — на сегодня нет пока достоверных дан-

ных об их влиянии на элиминацию уже попавшего в организм женщины ВПЧ.

Заключение

Таким образом, основными клиническими эффектами адьювантной или самостоятельной терапии Изопринозином являются:

- 1) повышение эффективности деструктивных методов лечения;
- 2) снижение частоты рецидивов после проведенного лечения;
- 3) нормализация морфологической картины экзо- и эндоцервикса;
- 4) прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения.

При использовании изопринозина частота побочных эффектов составляет около 10%. Сообщается о тошноте и недомогании у 5,4–8,8%, кожных аллергических реакциях у 1,7–9,1%, болях в эпигастрии у 4%, головной боли у 2,7%, сухости кожных покровов у 2%, повышении трансаминаз у 1%, повышении уровня мочевой кислоты у 1–22,2% [1, 16, 20, 21, 25].

Многочисленные исследования, проведенные во многих странах мира, в том числе и в России, показали, что при комбинации деструктивных методов с назначением Изопринозина, благодаря его двойному противовирусному и иммуномодулирующему действию, подавляющему репликацию ВПЧ, повышается эффективность терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. ■

Литература

1. Прилепская В. Н., Костава М. Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // РМЖ. 2009; 17 (1): 16–19.
2. Handley J. M., Maw R. D., Lawther H. et al. // Sex Transm Dis. 1992; 19: 225–229.
3. Ludicke F., Stalberg A., Vassilokos P. et al. High and intermediate risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2001; vol. 14 (4), p. 171–174.
4. Handley J. M., Dinsmore W. // J Eur Acad Dermatol Venerol. 1994; 3 (3): 251–265.
5. Armstrong G. L. et al. // Am J Epidemiol. 2001; 153: 912–992.
6. Прилепская В. Н., Роговская С. И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ. 2007; 16 (3): 14.
7. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-медиа, 2011, 22 с.
8. Кацамбас А. Д., Лотти Т. М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. МЕДпресс-информ, 2009; 84–88.
9. Hersey P., Edwards A. Effect of Isoprinosine on natural killer cell activity of blood mononuclear cells in vitro and in vivo // Int J Immunopharmacol. 1984; 6: 315–320.
10. Hersey P., Bindon C., Bradley M. et al. Effect

of Isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in pokeweed mitogen stimulated cultures of B and T cells // Int J Immunopharmacol. 1984; 6: 321–328.

11. Bekesi J., Tsang P., Wallace J. et al. Immunorestorative properties of Isoprinosine in the treatment of patients at high risk of developing ARC or AIDS // J Clin Lab Immunol. 1987; 24: 155–161.
12. Cillari E., Diell M., Lo Campo P. et al. Protective effect of Isoprinosine in genetically susceptible BALB/c mice infected with Leishmania major // Immunology. 1991; 74: 25–30.
13. Diaz-Mitoma F., Turgonyl E., Kumar A. et al. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine // J Chron Fatig Syn. 2003; 11 (2): 1–17.
14. Абеlevич М. М., Иванова Е. Л., Лукушкина Е. Ф. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний // НМЖ. 2008; 1: 60–64.
15. Забелев А. В., Долматова О. К., Сивоконева Е. Н. и соавт. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки // Фарматека. 2005; 3: 72–75.
16. Tay S. K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double blind placebo-controlled study // Int J STD & AIDS. 1996; 7: 276–280.
17. Потапов В. А., Демченко Т. В., Стрельцова Т. Р. и соавт. Клинико-лабораторная оценка эффективности Изопринозина в лечении папилломавирусной инфекции, ассоциированной с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Репродуктивное здоровье женщины. 2006; 1 (25).
18. Клинышкова Т. В., Каратюк Т. И., Турчинов Д. В. и соавт. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования // Гинекология. 2009; 13 (4): 40–44.
19. Елисеева М. Ю., Мынбаев О. А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации // Гинекология. 2009; 11 (5): 22–33.
20. Линаск Л. И., Григорьева Е. Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин // Русский медицинский журнал. 2008; 16 (19): 1–4.
21. Кедрова А. Г., Подистов Ю. И., Кузнецов В. В. и соавт. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки // Гинекология. 2005; 7 (3): 170–174.
22. Долгушина В. Ф., Ахматова А. Н., Беренда М. А. Эффективность изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией // Фарматека. 2009; 14: 73–76.
23. Макаров И. О., Шеманаева Т. В., Шешукова Н. А. Опыт применения изопринозина в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии // Consilium Medicum. 2010; 13 (6): 16–18.
24. Gross M. et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination and Pap smear results in adolescent girls — have we seen a difference? // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010; vol. 23 (2): 70–71.
25. Georgala S., Katoulis A. C., Befon A. et al. Oral inosine in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial // BJOG. 2006; 113 (9): 1088–1091.

Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы в общесоматической практике

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

О. В. Козлова

М. А. Фельдман

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: злокачественные новообразования репродуктивной системы, коморбидный фон, цитологическое обследование, кольпоскопия, гинекологический осмотр, рак яичников, рак тела матки, рак шейки матки, посещаемость гинеколога.

В мире отмечается рост числа заболевших раком матки и яичников (IARC, 1997). В структуре онкологической заболеваемости женского населения в России наибольший удельный вес вносят злокачественные новообразования репродуктивной системы (более 35%), при этом частота выявляемости опухолей половых органов (тела матки — 66%, шейки матки — 5,3%, яичников — 5,1%) у женщин составляют 17% от всех злокачественных новообразований [1]. В отечественной и зарубежной медицинской литературе практически отсутствуют данные, анализирующие коморбидность у пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы.

Однако в Дании проводилось исследование прогноза пациенток в зависимости от коморбидности и стадии рака яичников. С 1993 по 2005 годы анализировались случаи рака яичников среди 5213 пациенток. В данном исследовании было продемонстрировано, что 1–5-летняя выживаемость была выше у больных с отсутствием коморбидного фона, а смертность, соответственно, была выше у пациенток с коморбидностью [2].

По данным Поповой Т. Н. (2002) ожирение имеет место у 66,3% пациенток со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы, при этом избы-

ток веса до 10 кг отмечается у 24,2% женщин, до 20 кг — у 25,8% больных, а более 20 кг — у 33% пациенток. Сопутствующая сосудистая патология имеет место у 64,8% больных, а сахарный диабет 2-го типа — у 17,7% женщин с раком гениталий. В других работах ожирение и сахарный диабет объясняются только пожилым возрастом больных раком тела матки [3–5].

По мнению ряда авторов, при рассмотрении эндокринно-метаболических расстройств, свойственных 60–70% больных раком тела матки, патогенез ожирения представляет наибольший интерес, поскольку увеличение массы жировой ткани является результатом суммации многих сдвигов, определяемых в энергетическом гомеостазе у этих больных [6, 7].

Ученые Международного агентства по изучению рака (МАИР) считают, что тенденции роста онкологической заболеваемости связаны с изменением экологической ситуации и образа жизни [8, 9]. Окружающая среда и образ жизни женщины, с одной стороны, влияют на ее репродуктивную функцию, изменяя фертильность, а с другой стороны прогресс и рост новых репродуктивных технологий, вмешиваясь в этот процесс, может создавать новые факторы риска [10].

Для ранней диагностики дисплазии, преинвазивного и инвазивного рака существует программа скрининга — цитологическое обследование в сочетании с кольпоскопией и гинекологическим осмотром. Важно, чтобы известные факторы применя-

лись повсеместно и квалифицированно. Что же касается факторов риска, то их совокупность определяет целесообразность более частых цитологических обследований (не реже 1 раза в год) [11].

В последние годы, несмотря на значительные достижения медицины в области профилактики и диагностики злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, а также наличие национальных скрининговых программ по профилактике и диагностике фоновых и предраковых заболеваний шейки матки и эндометрия, заболеваемость ими и смертность от последних продолжает расти.

Именно продолжающийся рост смертности от данных онкологических заболеваний определяет актуальность исследования влияния сопутствующей патологии и коморбидного фона на риск возникновения рака гениталий, его клиническое течение и прогноз данной категории пациентов.

Целью нашего исследования было определить влияние коморбидного фона на клиническое течение злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы и прогноз данной категории пациенток. Для достижения цели мы анализировали данные аутопсии, изучали нозологическую и синдромальную коморбидность и основные причины летальности у больных с злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы. Кроме того, мы проводили клинико-



морфологические сопоставления рака женских половых органов со структурой коморбидной патологии и изучали информированность женщин и врачей общей практики о ранней диагностике и профилактике злокачественных новообразований женской репродуктивной системы.

Наше исследование включало ретроспективную часть с включением больных раком яичников, раком шейки матки или раком тела матки, под-

твержденных патоморфологическим заключением, с наличием коморбидной патологии, а также проспективной части, заключавшейся в анкетировании женщин и выяснении их осведомленности в отношении методов диагностики и профилактики злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. Рак шейки матки диагностировался при выявлении опухоли, растущей в просвет влагалища в виде бугристых масс

с участками изъязвления, некроза и полного разрушения шейки матки, а также при интрамуральном росте опухоли с инфильтрацией всей шейки матки и цервикального канала (гипертрофия и утолщение шейки матки). Диагноз рака тела матки устанавливался при обнаружении опухоли матки, чаще возникающей в области дна и трубных углов матки, растущей в виде полипа, четко отграниченной от непораженной слизистой оболочки матки, либо в виде диффузно распространяющейся раковой инфильтрации на весь эндометрий.

Рак яичников и его наиболее распространенная серозная форма выявлялся на основании широкого спектра макроскопических изменений и гистологических форм новообразований этого органа, наиболее частой из которых являлись изменения яичника по типу «цветной капусты», при котором на разрезе обнаруживается многокамерное кистозное строение. Цвет ткани на поверхности разреза также варьировал и зависел от наличия очагов некроза и кровоизлияний.

Ретроспективная часть исследования включала анализ 2472 протоколов аутопсии и историй болезни пациентов женского пола, поступивших в терапевтические отделения (общетерапевтические, кардиологические, неврологические, гастроэнтерологические), а также отделения интенсивной терапии многопрофильного стационара скорой медицинской помощи в период 2006–2009 годов по поводу декомпенсации заболеваний внутренних органов. Средний возраст больных составил $65,9 \pm 13,4$ года.

В процессе анализа выявляли частоту прижизненной диагностики злокачественных новообразований различной локализации, для чего заключительный клинический диагноз сопоставляли с патолого-анатомическим, сравнивая основные, фоновые и сопутствующие заболевания, а также смертельные осложнения.

У пациенток, умерших от онкологических заболеваний, определяли их структуру, а также частоту встречаемости злокачественных новообразований женской репродуктивной системы (рак тела матки (С54), рак яичников (С56), рак шейки матки (С53)). В ретроспективной части работы определялась частота верификации злокачественного новообразования в данном стационаре, а также удельный вес первичной выявляемости злока-

чественных новообразований женской репродуктивной системы на аутопсии. Изучались осложнения и основные причины летального исхода у больных со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы.

Кроме того, были изучены и сопоставлены направительные диагнозы скорой медицинской помощи и приемного отделения многопрофильного стационара, а также оценены качество и полнота заполнения раздела истории болезни, касающегося мочеполовой системы. Дополнительно были выявлены спектр и количество специалистов, консультировавших данных пациенток (рис. 1).

Для анализа информированности женщин и практикующих женщин-врачей общей практики о методах ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований женской репродуктивной системы проведено анкетирование 350 женщин без медицинского образования и 162 женщин-врачей общей практики. Всем респондентам предлагалось ответить на 30 вопросов специально разработанной анкеты, которые позволили определить их информированность о способах ранней профилактики фоновых и предраковых заболеваний женской репродуктивной системы.

Всем опрашиваемым женщинам, вне зависимости от медицинского образования, предлагалось ответить на ряд общих и специализированных гинекологических вопросов, из которых наиболее значимы были следующие:

- С какой регулярностью Вы посещаете гинеколога?
- В каком случае Вы посещаете гинеколога?
- Куда Вы обращаетесь за консультацией гинекологом?
- Лежали ли Вы когда-либо в стационаре?
- Как часто Вам проводилась кольпоскопия?
- Как часто Вы сдаете мазки на онкоцитологию?
- Как часто Вы сдаете анализы на вирус папилломы человека?
- Как часто Вы сдаете анализы крови на онкомаркеры?
- Как часто Вы проводите УЗИ органов малого таза?

Общие вопросы предназначались для оценки регулярности, кратности и цели посещения гинеколога, а также выявления у включенных в исследова-

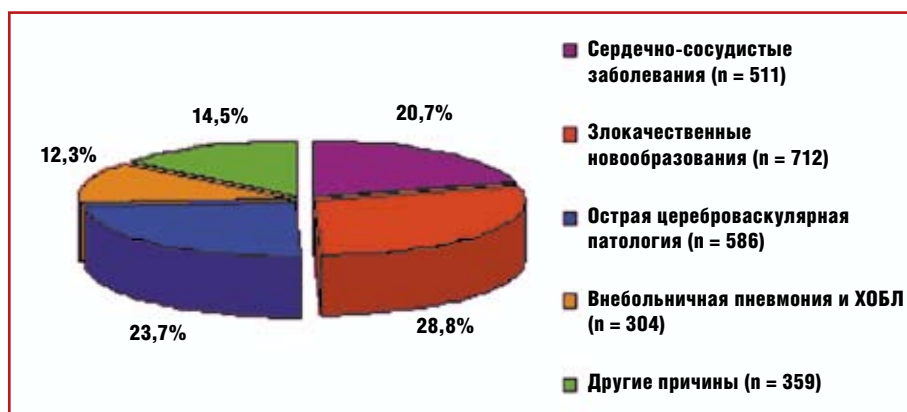


Рис. 2. Структура основных причин смерти больных, госпитализированных по поводу декомпенсации соматической патологии (n = 2472)

ние женщин наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний (воспалительные заболевания органов малого таза, миома матки, эндометриоз, киста яичника и т. д.). Кроме того, настоящий опросник способствовал выявлению у респондентов сопутствующих заболеваний и особенностей их фармакотерапии, а также наличия стационарного лечения в связи с данной соматической патологией.

Специализированные гинекологические вопросы предназначались для выявления истинной частоты проведения методик, эффективных в отношении ранней диагностики и своевременной профилактики злокачественных новообразований женских репродуктивных органов (кольпоскопия, мазки на онкоцитологию, анализ на вирус папилломы человека, анализ на онкомаркеры, ультразвуковое исследование органов малого таза).

Данное анкетирование позволило выявить частоту обращения женщин к гинекологу с профилактической и лечебной целью, а также установить частоту назначения и выполнения специализированных исследований, способствующих раннему выявлению предикторов злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Настоящий опросник позволил сравнить соответствие нормативов Министерства здравоохранения РФ и рекомендаций ВОЗ в отношении кратности профилактических осмотров гинекологом с реальной частотой визитов женщин к данному специалисту.

В первой части исследования были оценены заключения 2472 протокола патолого-анатомического вскрытия женщин, поступивших в крупный многопрофильный стационар Москвы по каналу СМП в период 2006–2009 гг.

по поводу декомпенсации соматической патологии. Средний возраст больных на момент смерти составил $68,9 \pm 8,4$ года.

Согласно материалам патолого-анатомической службы стационара к смерти этих пациенток в 511 (20,7%) случаях привели сердечно-сосудистые заболевания, в 712 (28,8%) — злокачественные новообразования, в 586 (23,7%) случаях — острая цереброваскулярная патология (ишемический и геморрагический инсульт, декомпенсация сосудистой энцефалопатии), в 304 (12,3%) случаях — хроническое легочное сердце у больных хронической обструктивной болезнью легких, а также другие причины летальных исходов (14,5%). В 240 (9,7%) случаях основным (или фоновым) заболеванием являлась декомпенсация алкогольной поливисцеропатии (рис. 2).

Наиболее частыми осложнениями основной соматической патологии, явившейся причиной смерти 2472 больных, являлись хроническая почечная недостаточность различной степени тяжести (62,3%), тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей (45,1%), отек легких (36,4%), нарушение архитектоники головного мозга (31,3%), пневмония (22,7%), эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (18,4%), пароксизмальная или постоянная форма мерцательной аритмии (14,3%) (рис. 3).

При этом у 1829 (74%) умерших женщин при жизни была диагностирована артериальная гипертензия различных степеней и тяжести, у 1187 (48%) больных — различные формы ишемической болезни сердца, у 569 (23%) — сахарный диабет 2-го типа, у 964 (39%) — хроническая почечная недостаточность различной степени тяжести. Кроме того,



Рис. 3. Наиболее частые осложнения у больных, госпитализированных по поводу декомпенсации соматической патологии (n = 2472)

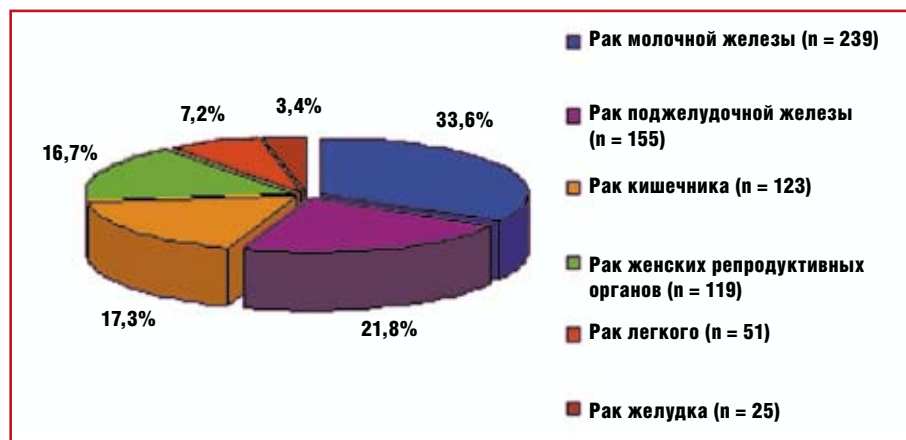


Рис. 4. Структура злокачественных новообразований — причин смерти пациентов многопрофильного стационара (n = 712)

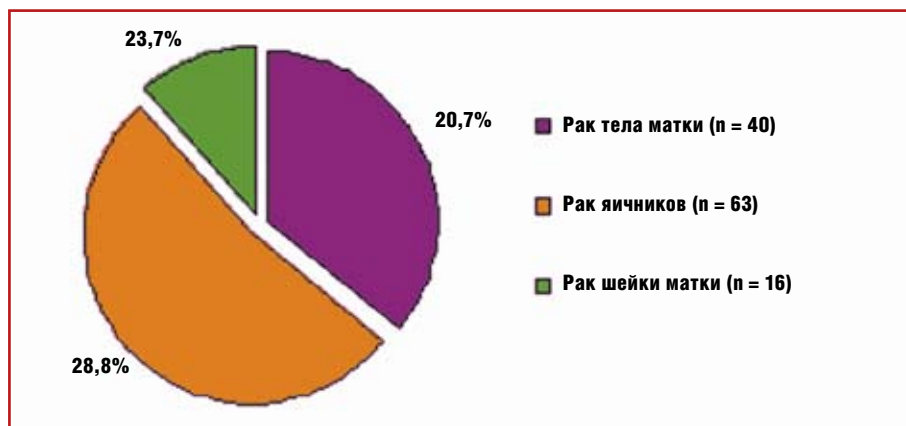


Рис. 5. Структура злокачественных новообразований женской репродуктивной системы (n = 119)

у 1334 (54%) женщин имелась группа инвалидности по основному заболеванию.

Прижизненная верификация злокачественного новообразования имела место в 567 случаях, что составило 79,6% от общего числа раковых заболеваний (n = 712), выявленных на аутопсии. Кроме того, у 371 пациентки, что составило 14,9% от общего количества умерших и 52,1% от больных, причиной смерти которых явилось злокаче-

ственное новообразование, в анамнезе имелось комбинированное лечение, включающее химио- и лучевую терапию.

Из 712 больных, причиной смерти которых явились злокачественные новообразования, у 239 (33,6%) пациенток имел место рак молочной железы, у 155 (21,8%) женщин — рак поджелудочной железы, у 123 (17,3%) больных — рак кишечника, у 119 (16,7%) пациенток — рак женских репродук-

тивных органов, у 51 (7,2%) женщины — центральный рак легкого и у 25 (3,4%) пациенток — рак желудка (рис. 4).

Из 119 больных с обнаруженными на секции злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы диагноз рака яичников был поставлен 63 (52,8%) больным (средний возраст $67,6 \pm 9,2$ года), рак тела матки установлен 40 (35,9%) пациенткам (средний возраст $69,7 \pm 8,6$ года), а рак шейки матки — 16 (11,3%) женщинам (средний возраст $66,5 \pm 5,5$ лет) (рис. 5).

Клинический диагноз рака яичников при жизни был установлен клиницистами в 57 (89,9%) из 63 случаев, диагноз рака тела матки верифицирован в 31 (77,5%) из 40 случаев, а рак шейки матки диагностирован в 9 (56,3%) из 16 случаев. Таким образом, прижизненная диагностика злокачественных новообразований женской репродуктивной системы у больных, находившихся в терапевтических и реанимационных отделениях стационара, составила 81,5%, что нашло отражение в формулировке заключительного клинического диагноза 97 из 119 пациенток.

В 87,2% случаев (n = 85) диагноз злокачественного новообразования был отнесен клиницистами в раздел основного заболевания, однако в 12 (12,8%) случаях значимость данной онкологической патологии была недооценена, а рак тех или иных органов женской репродуктивной системы был отнесен в разряд сопутствующей патологии. В это же время у 22 (18,5%) больных рак яичников, тела и шейки матки был обнаружен только после смерти, а именно при проведении аутопсии.

При анализе первичной выявляемости злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы было обнаружено, что рак яичников впервые выявлен клиницистами стационара в 14 (24,6%) из 57 случаев, а после патоморфологического исследования — в 6 (27,3%) из 22 случаев посмертной диагностики, что составило 5% от общего числа злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, выявленных посмертно.

Рак тела матки впервые выявлен в данном многопрофильном стационаре — в 13 (41,9%) из 31 случая, а после патоморфологического исследования — в 12 (54,5%) из 22 случаев, что составило 10,1% от общего числа злокачественных новообразований орга-

нов женской репродуктивной системы, выявленных посмертно.

Рак шейки матки впервые диагностирован в стационаре — в 2 (22,2%) из 9 случаев, а по результатам аутопсии — в 4 (18,2%) из 22 случаев, что составило 3,4% от общего числа злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, выявленных посмертно (рис. 6).

Патолого-анатомическое исследование включенных в исследование 119 больных с генитальным раком открыло дополнительные нозологии и осложнения вышеуказанных заболеваний. Чаще всего смертельным осложнением данных пациенток явилась раковая интоксикация, наблюдаемая в 76,5% случаев. Так, при раке яичников данное осложнение имело место у 46 (73,4%) больных, при раке тела матки — в 33 (81,4%) случаях, а при раке шейки матки — в 12 (71,8%) случаях.

У больных, умерших от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, имелись и другие осложнения основного заболевания, а также их сочетания. Сравнение смертельных и нефатальных осложнений в зависимости от локализации рака гениталий представлено в таблице.

Таким образом, фатальные и нефатальные осложнения рака органов женской репродуктивной системы различались в зависимости от локализации злокачественного новообразования. При этом, как видно из таблицы, достоверные различия (* $p < 0,05$) между группой больных раком яичника



Рис. 6. Частота прижизненной и посмертной диагностики злокачественных новообразований женской репродуктивной системы (n = 119)

и раком тела/шейки матки были отмечены в отношении частоты развития целого ряда осложнений (метастатический плеврит, отдаленное метастазирование, прорастание рака в окружающие органы и ткани, развитие параканкрозной пневмонии и т. д.).

Столь широкая частота осложнений злокачественных новообразований может быть обусловлена поздней обращаемостью больных за медицинской помощью, несвоевременностью диагностики онкологической патологии, а также недооценкой клиницистами начальных симптомов генитального рака.

Так, из 63 умерших больных с диагнозом рака яичников IV стадия заболевания имела место в 58 (92,1%) случаях, а III стадия — в 5 (7,9%) случаях.

Из 40 больных с диагнозом рака тела матки IV стадия заболевания имела

у 32 (80%) пациенток, а III стадия — лишь у 6 (15%) женщин.

Из 16 пациенток с верифицированным диагнозом рака шейки матки IV стадию заболевания имели 14 (87,5%) больных, в то время как III стадия присутствовала только у 2 человек, что составило 12,5% наблюдений (рис. 7).

Продолжительность пребывания в стационаре больных генитальным раком также отличалась. Средняя продолжительность пребывания в стационаре больных раком яичников составила $6,25 \pm 3,1$ койко-дней, раком тела матки — $8,39 \pm 4,4$ койко-дней, раком шейки матки — $12,07 \pm 3,6$ койко-дней.

У больных раком яичников, раком тела и шейки матки гипертоническая болезнь встречалась в 58%, 54% и 64% случаев, ишемическая болезнь

Таблица

Основные осложнения у больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (n = 119)

Осложнения	Рак яичников (n = 63)	Рак тела матки (n = 40)	Рак шейки матки (n = 16)
Раковая интоксикация	46 (73,4%)	33 (81,4%)	12 (71,8%)
Метастатический плеврит	42 (66,4%)*	4 (11,2%)*	2 (10,8%)
Регионарное метастазирование	20 (32,4%)	31 (76,9%)	12 (71,8%)*
Отдаленное метастазирование	52 (81,7%)*	5 (12,5%)*	2 (10,8%)*
Кахексия	25 (39,4%)	8 (20,7%)	3 (16,8%)
Тромбозмболия легочной артерии и ее ветвей	13 (20,5%)	5 (12,5%)	3 (16,8%)
Прорастание рака в окружающие органы и структуры	27 (42,7%)*	28 (69,9%)*	12 (71,8%)*
Перитонит	6 (9,4%)	4 (11,2%)	1 (9,1%)
Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение	3 (4,7%)	5 (12,5%)	1 (9,1%)
Состоявшееся маточное кровотечение	15 (23,8%)*	29 (72,3%)*	15 (92,7%)*
Состоявшееся легочное кровотечение	4 (5,9%)*	0 (0%)*	0 (0%)*
Кишечная непроходимость	4 (5,9%)*	8 (19,3%)*	3 (16,8%)*
Параканкрозная пневмония	20 (32,4%)*	2 (3,7%)*	1 (9,1%)*

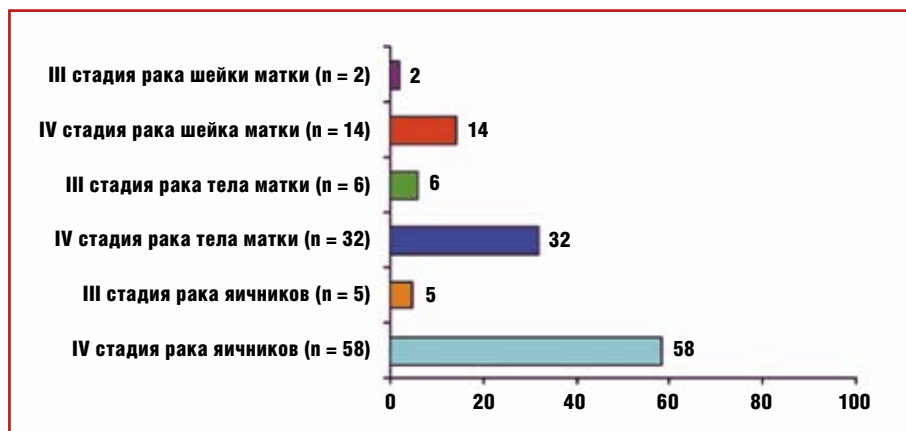


Рис. 7. Стадия злокачественного новообразования органов женской репродуктивной системы (n = 119)

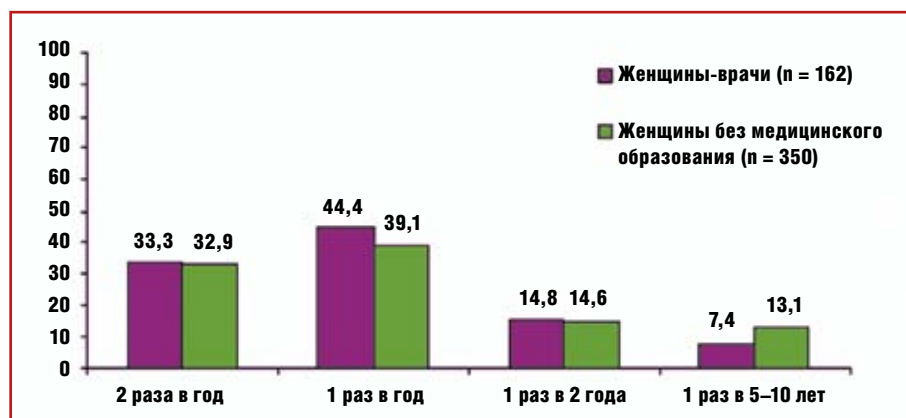


Рис. 8. Регулярность посещения гинеколога (n = 512)

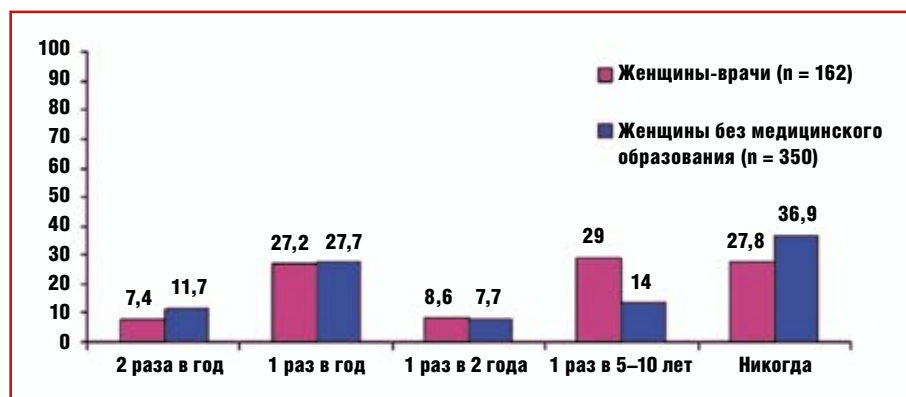


Рис. 9. Регулярность проведения кольпоскопии (n = 512)

сердца имела место у 48%, 68% и 53% пациенток, сахарный диабет 2-го типа присутствовал в 19%, 23% и 21% наблюдений, а ожирение имело место у 10%, 19% и 16% больных соответственно.

В проспективной части исследования приняли участие 162 врача общей практики, средний возраст которых составил $35,1 \pm 9,9$ года, а также 350 женщин без медицинского образования (средний возраст $40,5 \pm 16,3$ года).

Как упоминалось выше, всем опрошиваемым женщинам, вне зависимости от медицинского образования, предлагалось ответить на ряд общих и специализированных гинекологических вопросов. При оценке посещаемости гинеколога получено, что только 169 (33,1%) респондентов, а именно 54 (33,3%) женщины-врачи и 115 (32,9%) женщин без медицинского образования, посещают гинеколога, согласно рекомендациям Министерства здраво-

охранения, с регулярностью 2 раза в год. В то же время 209 (40,8%) анкетированных: 72 (44,4%) женщины-врачи и 137 (39,1%) женщин без медицинского образования посещают гинеколога 1 раз в год, 75 (14,6%) женщин (24 (14,8%) женщины-врачи и 51 (14,6%) женщина без медицинского образования) — 1 раз в 2 года, а остальные 59 (11,5%) женщин (12 (7,4%) женщин-врачей и 46 (13,1%) женщин без медицинского образования соответственно) — бывают у гинеколога 1 раз в 5–10 лет и реже. Исходя из полученных данных можно судить о том, что пациентки — женщины без медицинского образования посещают гинеколога чаще, чем респонденты-медики женского пола ($p = 0,348$) (рис. 8).

Наиболее часто встречающимися хроническими гинекологическими заболеваниями являлись хронический воспалительный процесс (сальпингоофорит, кольпит, цервицит), выявленный у 80 (16,3%) женщин (21 (13,1%) женщина-врач и 59 (18,1%) женщин без медицинского образования ($p = 0,098$)), миома матки — у 83 (16,9%) женщин (28 (17,3%) женщин-врачей и 55 (16,8%) женщин без медицинского образования соответственно ($p = 0,490$)), а также эндометриоз — у 45 (9,2%) женщин (15 (9,3%) женщин-врачей и 30 (9,1%) женщин без медицинского образования соответственно ($p = 0,544$)) и доброкачественное новообразование придатков матки (киста яичника) — у 47 (9,7%) женщин (18 (11,1%) женщин-врачей и 29 (8,9%) женщин без медицинского образования соответственно ($p = 0,177$)).

При оценке цели посещения гинеколога женщины, регулярно посещающие гинеколога, значительно больше обращаются с профилактической целью (73,2%) ($p = 0,045$). Нарушения менструального цикла было наиболее частой причиной посещения врача-гинеколога в обеих группах — 85 (16,6%) женщин (28 (17,3%) женщин-врачей и 57 (16,3%) женщин без медицинского образования) ($p = 0,435$). По данным опроса кольпоскопия два раза в год была выполнена 53 (10,4%) женщинам, 12 (7,4%) из которых были врачами и 41 (11,7%) — не имели медицинского образования. Один раз в год кольпоскопия выполнялась 141 (27,5%) женщине (44 (27,2%) женщинам-врачам и 97 (27,7%) женщинам без медицинского образования. Один раз в 2 года кольпоскопия была проведена 41 (8,0%) женщине (14 (8,6%)

женщинам-врачам и 27 (7,7%) женщинам без медицинского образования). Один раз в 5–10 лет и реже кольпоскопия выполнялась 96 (18,8%) женщинам (47 (29,0%) женщинам-врачам и 49 (14,0%) женщинам без медицинского образования). При этом 174 (34,0%) женщинам (45 (27,8%) женщинам-врачам и 129 (36,9%) женщинам без медицинского образования) кольпоскопия не проводилась вообще ($p = 0,001$) (рис. 9).

Кроме того, аналогичные данные были получены в отношении частоты проведения цитологического исследования мазков с поверхности шейки матки и из цервикального канала. Так, по данным опроса цитологическое исследование мазков один раз в год проводилось 180 (35,2%) женщинам, 57 (35,2%) из которых были врачами и 123 (35,1%) — не имели медицинского образования. При этом 72 (14,1%) женщинам (26 (16,0%) женщинам-врачам и 46 (13,1%) женщинам без медицинского образования) цитологическое исследование не проводилось никогда в жизни, а 36 (7,0%) женщин (12 (7,4%) женщин-врачей и 24 (6,9%) женщин без медицинского образования, не знают о необходимости и значимости данной диагностической процедуры ($p = 0,047$).

При этом по существующему Приказу № 50 от 10.02.2003 года при всех гинекологических заболеваниях в стандарты обследования должны входить исследование при помощи зеркал, кольпоскопия, влажалищное исследование и цитология мазков (РАР-тест).

Таким образом, среди пациентов женского пола, поступивших по экстренным показаниям в многопрофильный стационар, злокачественные новообразования приводят к летальному исходу в 28,8% случаев, из которых зло-

качественные новообразования органов женской репродуктивной системы являются непосредственной причиной смерти 16,7% больных. Прижизненная диагностика злокачественных новообразований женской репродуктивной системы у больных, находившихся в терапевтических и реанимационных отделениях стационара по поводу декомпенсации основной соматической патологии, составляет 81,5%, однако у 18,5% больных рак яичников, тела и шейки матки обнаруживается только в ходе проведения аутопсии. У больных раком яичников, раком тела и шейки матки в 58,7% случаев выявляется гипертоническая болезнь, в 56,3% случаев имеется ишемическая болезнь сердца, в 21% наблюдений — сахарный диабет 2-го типа, а в 15% случаев — ожирение различной степени тяжести. Лишь 33,1% проанкетированных женщин согласно рекомендациям МЗ РФ посещают гинеколога дважды в год, из них с профилактической целью обращаются 73,2% респондентов. Однако и у этих пациенток частота регулярного проведения кольпоскопии и цитологического исследования мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала составляет лишь 10,4% и 35,2% соответственно, что свидетельствует о недостаточной информированности опрошенных женщин в отношении существующих методов диагностики и профилактики фоновых и предраковых заболеваний гениталий.

Высокая частота встречаемости злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы у больных с широким спектром коморбидной патологии требует более тщательного информирования женщин, в том числе и врачей общей практики, о необходимости регулярных осмо-

тров гинекологом, подробном сборе акушерско-гинекологического анамнеза, периодическом проведении кольпоскопии, цитологического исследования мазков и выполнения ультразвукового исследования органов малого таза, а также других специализированных методов обследования. ■

Литература

1. Кулаков В. И., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки. М., 2008.
2. Tetsche M. S., Dethlefsen C., Pedersen L., Sorensen H. T., Norgaard M. The impact of comorbidity and stage on ovarian cancer mortality: a nationwide Danish cohort study // BMC Cancer. 2008; 8: 31.
3. Баскаков В. П. Клиника и лечение эндометриоза. М., 1990.
4. Баринев В. В. Опухоли женской репродуктивной системы. М., 1999.
5. Барышников А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза. М., 2002.
6. Долгов И. Ю., Любовцева Л. А., Самойлова А. В. Сравнительная характеристика клинико-медицинских параметров женщин РФ и ЧР при лечении бесплодия методом ЭКО. В сборнике научных трудов «Современные технологии в медицине». Чебоксары, 2005, с. 127–128.
7. Гарин А. М. Профилактическая химиотерапия злокачественных опухолей. М., 2000.
8. Parkin D. M. Erratum: Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990 // Int. J. Cancer. 1999, 83, 18–29.
9. International Agency for Research on Cancer report, 1997.
10. Аишафян Л. А., Новикова Е. Г. Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы // Журнал акушерства и женских болезней. 2001, № 1, с. 27–33.
11. Бохман Я. В. Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основе селективного скрининга: Новая медицинская технология. М., 2008.

Вейновские чтения

8-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

13-4

ФЕВРАЛЯ
2012 г.

Центральный Дом Ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, д.16
тел./факс 8 (495) 669-14-05
vein.paininfo.ru vc@paininfo.ru

реклама



Особенности диагностики и лечения токсоплазмоза у беременных

Ф. К. Дзуцева*

Г. Ю. Никитина**

Ю. В. Борисенко*

Л. П. Иванова***, кандидат медицинских наук, доцент

С. Х. Зембатова***

*Городской центр по токсоплазмозу, **ГКБ им. С. П. Боткина, ***РМАПО, Москва

Ключевые слова: токсоплазмоз, беременность, диссеминация возбудителей, поражение плода, спонтанный выкидыш, серологические методы, группы пириметамина.

Токсоплазмоз — широко распространенная зоонозная паразитарная инфекция, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений и значительной вариабельностью течения процесса: от здорового, бессимптомного носительства до тяжелых, летальных форм болезни.

Этиология. Возбудитель токсоплазмоза *Toxoplasma gondii* относится к царству Protozoa, классу Coccidia, отряду Eucoccidiorida, типу Apicomplexa. *T. gondii* — условно патогенный внутриклеточный паразит, поражающий в организме промежуточных хозяев, в том числе человека, любые ядерные клетки гистеофагоцитарной системы.

Эпидемиология. Пораженность или инфицированность токсоплазмами населения Российской Федерации в среднем составляет около 20,0%. Показатели пораженности выше в регионах с теплым климатом; среди лиц ряда профессиональных групп: рабочие мясокомбинатов и звероводческих ферм, животноводы, ветеринарные работники и др. Инфицированность женщин, как правило, в 2–3 раза выше, чем у мужчин.

Заболеваемость токсоплазмозом во много раз ниже показателей инфицированности, однако трудности диагностики, несмотря на обязательную регистрацию, не позволяют судить об истинном уровне инфекции.

Восприимчивость к токсоплазмозу — практически поголовная. Распространение инфекции — повсеместное в виде носительства и спорадических заболеваний.

Основной источник инфекции — дикие и домашние кошки.

Основной фактор передачи токсоплазм — сырое или недостаточно термически обработанное мясо, мясные продукты с находящимися в нем цистами токсоплазм. К дополнительным факторам передачи инфекции относятся плохо вымытая зелень, овощи, фрукты (с земли), грязные руки с находящимися на них ооцистами возбудителя.

Основные пути передачи:

- пищевой — связанный с употреблением в пищу термически плохо обработанного мяса, содержащего цисты паразита;
- контактный — ассоциированный с больными кошками, выделяющими токсоплазмы с фекалиями;
- трансплацентарный — при котором становится возможным проникнове-

Таблица

Зависимость тяжести поражения плода от срока инфицирования		
Срок беременности (недели)	Риск заражения (%)	Исход
0–8	17	Тяжелые аномалии развития, в/у гибель плода
8–18	25	Поражения ЦНС (гидроцефалия, кальцификаты в ткани мозга), печени, хореоретинит, судорожный синдром
18–24	65	Нарушение функций различных органов: желтуха, анемия, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения
24–40	80	Субклинические проявления болезни с манифестацией через несколько лет (глухота, хориоретинит)

ние токсоплазм в плод, с последующим развитием врожденного токсоплазмоза у новорожденного;

- парентеральный — при котором не исключается передача инфекции реципиенту при переливании крови, пересадке органов и тканей.

Беременная с токсоплазмозом не представляет эпидемиологической опасности ни для окружающих, ни для медицинского персонала, что делает возможным лечение этих пациентов как в амбулаторных условиях, так и в любом соматическом стационаре.

Патогенез. Вышедшие из цист или ооцист возбудители внедряются в эпителиальные клетки тонкого кишечника, где они размножаются, образуя первичный аффект и проникая затем в региональные лимфатические узлы, а из них с током лимфы — в кровь. Диссеминация возбудителя приводит к поражению самых различных органов и тканей.

При беременности, в условиях сниженного иммунитета, наряду с первичным заражением токсоплазмами, опасным является и реактивация паразита (при инфицировании до беременности), что в значительной степени определяет течение и исход беременности.

При выходе токсоплазм из цист происходит диссеминация возбудителей. Их концентрация в тканях ассоциирована со способностью токсоплазм проникать трансплацентарно, что приводит к развитию внутриутробной патологии на любом сроке беременности.

Заражение плода наблюдается у беременных как с первичным инфицированием токсоплазмами, так и реактивацией возбудителя во время беременности у серопозитивных женщин. Поражение плода может возникать на любом сроке гестации, но особую опасность представляет его инфици-

рование в первом и втором триместрах. При заражении в третьем триместре беременности преобладают бессимптомные формы течения заболевания, а поздние клинические признаки проявляются через месяцы и годы.

Заражение на ранних сроках эмбриогенеза заканчивается спонтанным выкидышем, мертворождением, вызывает тяжелые нарушения развития — анэнцефалию, анофтальмию, гидроцефалию, гепатоспленомегалию и др. (табл.).

Формирование иммунитета приводит к исчезновению возбудителя из крови, прекращается его размножение в клетках. Образуются истинные тканевые цисты, которые могут длительно, десятилетиями, в интактном состоянии сохраняться в организме (носительство токсоплазм).

Клиника. Приобретенный токсоплазмоз по характеру течения делится на острый и хронический. Кроме того, в зависимости от длительности болезни и выраженности клинических симптомов возможно подострое, а также инapparантное (субклиническое) течение инфекции, которое характеризуется определенной динамикой либо высоким уровнем специфических антител в крови, при отсутствии клинических проявлений болезни. Таким образом, наиболее удобной для практического здравоохранения, с нашей точки зрения, является следующая классификация приобретенного токсоплазмоза: острый, подострый, хронический, инapparантный и носительство.

Клинические проявления токсоплазмоза у беременных не имеют каких-либо существенных отличий от уже известной клинической картины заболевания.

Лабораторная диагностика. Для лабораторной диагностики токсоплазм-

моза чаще всего применяют серологические методы: реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА). Диагноз подтверждается достоверно нарастающей динамикой показателей этих тестов, их высоким уровнем либо наличием антител класса IgM. Существенное значение в диагностике токсоплазмоза, особенно в дифференциации острого и хронического процессов, имеет определение классов иммуноглобулинов, в частности антител класса IgM. Надежно диагностировать токсоплазменную инфекцию можно лишь при сравнении результатов серологических реакций в динамике. Антитела всех классов существенно повышаются к концу второй — началу третьей недели от момента инфицирования и достигают диагностического уровня. Диагноз токсоплазмоза при наличии соответствующей клиники может быть поставлен при положительной серологической конверсии, когда второй анализ сыворотки становится положительным.

Диагностика токсоплазмоза у беременных женщин включает в себя весь комплекс необходимых клинических, параклинических и специальных (иммунобиологических) исследований, которые применяются для диагностики токсоплазмоза вообще.

Обязательным условием обследования беременной на токсоплазмоз должна быть консультация врача-инфекциониста для подтверждения либо исключения текущего инфекционного манифестного или бессимптомного (инаппарантного) токсоплазменного процесса.

Учитывая исключительную важность результатов иммунологического обследования в диагностике токсоплазмоза у беременных, необходимо правильно интерпретировать полученные данные.

Вариант 1: клинические проявления у беременной женщины отсутствуют; серологические реакции отрицательные. Заключение: токсоплазмоза нет, опасности инфицирования плода нет. Рекомендации: женщина относится к группе «риска» на врожденный токсоплазмоз; динамическое серологическое обследование на токсоплазмоз каждый триместр беременности.

Вариант 2: клинические проявления инфекции отсутствуют; серологические реакции положительные в низких и средних показателях (РНИФ 1:40, 1:80 ИФА IgG ≤ 40 Ед/мл; ИФА IgM —

отрицательно). При исследовании парных сывороток (через 3–4 недели) динамики уровня специфических антител нет. Заключение: носительство; опасность инфицирования плода нет. Рекомендации: женщина относится к «спокойной группе»; этиотропная терапия не показана; беременность сохраняется.

Вариант 3: клинические проявления инфекции отсутствуют; серологические реакции положительные в низких, средних, иногда высоких титрах (РНИФ 1:640, ИФА IgG $\geq$ 200 Ед/мл; ИФА IgM — положительно). При исследовании парных сывороток (через 3–4 недели) регистрируется достоверное нарастание уровня специфических антител класса IgM.

Заключение: инаппарантный токсоплазмоз — реальная угроза инфицирования плода.

Рекомендации: женщина относится к группе «повышенного» риска; проводится превентивная этиотропная терапия (но не ранее II триместра), при заражении в I триместре возможно прерывание по медицинским показаниям; новорожденный подлежит обследованию на токсоплазмоз. В случае подтверждения диагноза получает этиотропное лечение с диспансерным наблюдением; при отсутствии у новорожденного клинических проявлений и неубедительности иммунологических показателей за ним устанавливается диспансерное наблюдение в течение 5 лет.

Вариант 4: имеются клинические проявления токсоплазмоза; серологические реакции положительные в низких и средних (иногда высоких) титрах: РНИФ 1:1280, ИФА IgG $\geq$ 200 Ед/мл; ИФА IgM — положительно, при исследовании парных сывороток в динамике регистрируется достоверное нарастание уровня специфических антител; выявляются специфические антитела класса IgM-класса. Заключение: острый токсоплазмоз.

Рекомендации: экстренная превентивная этиотропная терапия (не ранее чем со II триместра беременности); в I триместр — рассмотреть вопрос о прерывании беременности; проводят кордо- и амниоцентез на 22–23 неделях беременности; новорожденный обследуется на токсоплазмоз, и при подтверждении диагноза проводится этиотропная терапия (диспансерное наблюдение 5 лет).

Вариант 5: имеются клинические проявления инфекции; серологические

реакции положительные в высоких или средних показателях; при исследовании парных сывороток в динамике регистрируется снижение уровня специфических антител (РНИФ $\leq$ 1:1280, ИФА IgG — 200 Ед/мл; ИФА IgM — положительно). Заключение: подострый токсоплазмоз. Рекомендации: этиотропная терапия (не ранее чем со II триместра); в I триместр — ставится вопрос о прерывании беременности; новорожденный обследуется на токсоплазмоз и при подтверждении диагноза проводится этиотропная терапия (диспансерное наблюдение 5 лет).

Вариант 6: имеются клинические проявления токсоплазмоза; серологические реакции положительные в низких или средних показателях (РНИФ 1:640, ИФА IgG — 200 Ед/мл; ИФА IgM — отрицательно); при исследовании парных сывороток (через 3–4 недели) динамики уровня антител нет; антитела класса IgM отсутствуют. Заключение: хронический приобретенный токсоплазмоз. Рекомендации: этиотропная терапия не проводится; при необходимости специфическая терапия вне беременности; прерывание беременности не показано.

Лечение. Показанием к назначению этиотропной терапии у беременных женщин являются острый, подострый и инаппарантный токсоплазмоз. Лечение хронического токсоплазмоза следует проводить строго по клиническим показаниям либо до, либо после беременности. При отсутствии жалоб и клинических показаний не нуждаются в лечении женщины, переболевшие токсоплазмозом до беременности. Эти женщины расцениваются как практически здоровые лица, не требующие специального медицинского наблюдения. Лечение беременных женщин следует проводить не ранее 12–16 недель беременности (со II триместра беременности).

Назначаются препараты группы пириметамина (Фансидар, Ровамицин).

Фансидар содержит сульфадоксин 500 мг и пириметамин 25 мг. Этиотропная терапия состоит из 2–3 циклов. Назначается 1 таблетка 1 раз в 3 дня № 8 таблеток на цикл. Учитывая возможность угнетения кроветворения под действием этиотропных препаратов, рекомендуется назначение фолиевой кислоты (в средних терапевтических дозах), а также проведение общих анализов крови и мочи. При непереносимо-

сти препаратов группы пириметаминов назначают Ровамицин, 1 таблетка которого содержит спиромицин 3 млн МЕ. Назначают по 3 млн МЕ 3 раза в день с семидневным перерывом. Хорошая переносимость Ровамицина больными, отсутствие лекарственного взаимодействия, высокая эффективность позволяют назначать его для лечения токсоплазмоза у беременных. При непереносимости пириметаминов возможна замена на антибиотики, например, эритромицин.

Противопоказаниями для назначения Фансидара и его аналогов, а также сульфаниламидных препаратов и антибиотиков являются: нарушения эритропоэза с анемией, заболевания почек с нарушением их функций, заболевания печени, декомпенсация сердечной деятельности.

В зависимости от сроков беременности целесообразно проведение не менее двух полных курсов этиотропной терапии с перерывами между ними 1–1,5 месяца.

Как показала практика, у пациенток с инаппарантным течением острого токсоплазмоза хороший эффект дает комплексное применение Фансидара с иммуномодуляторами (Галовит, Полиоксидоний). Уже после первого цикла лечения наблюдается значительное снижение IgM.

Профилактика врожденного токсоплазмоза. Профилактика врожденного токсоплазмоза должна строиться с учетом того факта, что только первичное заражение женщины во время беременности может привести к инфицированию плода. Оптимально профилактика врожденного токсоплазмоза должна включать в себя обследование женщин детородного возраста на токсоплазмоз до или, в крайнем случае, во время беременности. Неиммунные беременные женщины должны быть обязательно взяты на диспансерное наблюдение и обследоваться на токсоплазмоз 1 раз в триместр. ■

Литература

1. О выявлении и профилактике токсоплазмоза в Москве. Методические рекомендации (№ 25). М., 2007.
2. Лысенко А. Я. Клиническая паразитология. Женева, 2002.
3. Hill D., Dubey J. P. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention // Clin. Microbiol. Infect. 2002. № 10.
4. Desmonts G., Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus // Bull. N. Y. Acad. Med. 1974. № 2.

URIAGE

EAU THERMALE

ГАММА СПЕЦИФИЧЕСКИХ
АДАПТИРОВАННЫХ СРЕДСТВ

СРЕДСТВА ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

МЯГКИЙ УХОД
ЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ
СЛИЗИСТЫМИ ИНТИМНЫМИ ЗОН

ЖИН-ФИ

Освежающий гель

Ежедневная свежесть
и комфорт

Физиологический PH 5,5

ЖИН-8

Успокаивающий гель

Мягкий успокаивающий
уход при раздражении

PH 8

&



URIAGE

EAU THERMALE

Source de Soins

Дерматологические
лаборатории Урьяж – Франция
Официальный дистрибьютор в России:
ООО «А-ФАРМ»
тел.: (495) 721-3665, факс: (495) 721-3667
www.afarm.ru e-mail: info@afarm.ru

- Без мыла – без парабенов •
- Физиологический pH • Гипоаллергенно •
- Протестировано под контролем гинекологов •

Фотодинамическая терапия как перспективный метод лечения дистрофических заболеваний вульвы

О. В. Макаров*, доктор медицинских наук, профессор

А. З. Хашукоева*, доктор медицинских наук, профессор

О. Б. Отдельнова**, кандидат медицинских наук, доцент

Е. С. Купеева*

*РНИМУ им. Н. И. Пирогова, **Государственная классическая академия им. Маймонида, Москва

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, склеротический лишай вульвы, плоскоклеточная гиперплазия вульвы, дистрофия вульвы, фотосенсибилизатор, Фотодитазин, лейкоплакия, рак вульвы.

По определению Международного общества исследователей заболеваний вульвы, дистрофия вульвы — это нарушение роста и созревания эпителия, которое приводит к образованию белых пятен. Заболевание это в настоящее время недостаточно изучено и с трудом поддается лечению.

Дистрофические заболевания вульвы встречаются у 2–10% пациенток, обращающихся за медицинской помощью в женскую консультацию. Из них от 1/2 до 2/3 пациенток — это женщины, находящиеся в постменопаузе.

К дистрофическим заболеваниям вульвы относятся плоскоклеточная гиперплазия и склеротический лишай.

Плоскоклеточная гиперплазия встречается в основном у женщин в пременопаузальном периоде и менопаузе. Она характеризуется наличием утолщения кожи в области вульвы, имеющего белый или желтый цвет. Складки вульвы могут увеличиваться, но встречается и их сморщивание, при этом сужения входа во влагалище практически не наблюдается. При исследовании биоптата вульвы микроскопически выявляется утолщенный эпидермис за счет акантоза и гиперкератоза, сосочковый слой растянут, отек не выражен, в глубоких слоях кожи наблюдается картина хронического воспаления.

Склерозирующий лишай может встречаться в любой возрастной группе, хотя чаще всего бывает у женщин после наступления менопаузы. В отличие от плоскоклеточной гиперплазии, кожа в области вульвы становится тонкой, пергаментобразной, гладкой, блестящей и хрупкой, легко трескается. Складки уплотняются, клитор закрывается плотными рубцами, вход во влагалище резко суживается. При исследовании биоптата обнаруживается нормальный эпидермис, сосочковый слой сглажен, поверхностные слои кожи отечны, наблюдается гиалинизация в глубоких слоях кожи, как и при плоскоклеточной дистрофии, а также хроническое воспаление. Отмечается отсутствие подкожной жировой клетчатки.

Смешанная дистрофия встречается в 15% случаев и характеризуется наличием у пациенток как признаков плоскоклеточной гиперплазии, так и участков со склерозирующим лишаем [1, 2].

Длительное течение, способность к малигнизации с частыми рецидивами и неудовлетворительными результатами лечения ведет зачастую к социальной дезадаптации пациенток, а также к снижению качества их жизни.

Несмотря на свою актуальность, проблема лечения дистрофических заболеваний вульвы до сих пор не решена, что обусловлено недостаточной эффективностью существующих методов терапии, длительностью течения заболевания, тяжестью клинических проявлений, а также вероятностью злокачественной трансформации вульвы [3–5].

Увеличение частоты возникновения рака вульвы на фоне предшествующих дистрофических процессов поднимает значимость проблемы современной диагностики и профилактики развития злокачественной трансформации.

В последние годы отмечается увеличение числа дистрофических заболеваний вульвы, склеротического лишая и плоскоклеточной гиперплазии вульвы, на фоне которых по данным разных авторов в 9–49% случаев возникают злокачественные опухоли [6–8]. Возможность предотвратить развитие опухолевого процесса с помощью оптимизации лечения дистрофических заболеваний вульвы заставляет гинекологов прорабатывать новые методы диагностики и лечения данной патологии.

К сожалению, в настоящее время не существует абсолютного консервативного метода лечения дистрофических заболеваний наружных половых органов, который мог бы предотвратить рецидив заболевания и развитие злокачественной опухоли.

Более того, несмотря на широкий арсенал применяемых методов консервативного лечения этой патологии, эффективность их остается относительно невысокой [9]. Так, методы консервативного симптоматического лечения, включающие в себя также современные физиотерапевтические подходы, уменьшают основной клинический симптом — зуд наружных половых органов, не обеспечивая полного устранения местных морфологических изменений на слизистой вульвы, не дают длительных ремиссий и требуют продолжительных сроков лечения.

Хирургическое лечение, несмотря на более высокую эффективность в сравнении с другими методами, отличается травматичностью, высокой частотой послеоперационных осложнений, неудовлетворительными косметическими и функциональными результатами [10–13].



Рис. 1. Склеротический лишай вульвы до лечения



Рис. 2. Через 1 неделю после ФДТ



Рис. 3. Через 2 недели после ФДТ



Рис. 5. Через 2 месяца после ФДТ



Рис. 4. Через 1 месяц после ФДТ



Рис. 6. Через 6 месяцев после ФДТ

Вопрос эффективного лечения дистрофических заболеваний вульвы остается открытым, так как его отдаленные, а нередко и ближайшие результаты не удовлетворяют ни врачей, ни их пациентов.

Поэтому поиск новых методов лечения дистрофических заболеваний вульвы и внедрение их в клиническую практику имеет большое практическое значение.

Одним из новых высокотехнологических методов лечения является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая показывает высокую эффективность при радикальном и паллиативном лечении онкологических новообразований различной локализации [14]. В настоящее время область применения ФДТ в медицине признана стандартным методом терапии не только злокачественных образований, но также и большого спектра заболеваний неопухоловой природы.

В гинекологии опыт применения ФДТ начался с использования ее в лечении злокачественных поражений шейки матки, а затем и вульвы [15–17].

Действие ФДТ основано на селективной деструкции патологических клеток, которая происходит в результате фотохимического воздействия при взаимодействии накапливающегося в клетках фотосенсибилизатора (ФС) и активирующего его света с определенной длиной волны, уникальной для каждого ФС. В результате фотохимической реакции происходит генерация синглетного кислорода внутри клеток и образование свободных радикалов, повреждающих мембраны и органеллы клеток, наиболее интенсивно накопивших ФС, вызывая их гибель по механизму некроза и апоптоза [18].

На протяжении полувековой истории использования ФДТ в различных областях медицины, развитие метода шло по пути

создания «идеального» ФС, обладающего максимально высокой аффинностью и селективностью накопления в патологических клетках, имеющего стремительную фармакодинамику и низкую кожную фототоксичность, а также создания совершенной оптико-волоконной оптики для создания мощного источника света, доставляющего излучение к тканям. До настоящего времени остается актуальным вопрос об оптимизации этого метода и путях повышения эффективности действия ФС [19].

В нашей работе в качестве ФС использовался Фотодитазин — отечественный ФС второго поколения, на основе производных хлорофилла А. Он представляет собой N-диметилхлориновую соль хлорина Е6, полученного путем многоэтапной переработки хлорофилла водоросли *Spirulina platensis* Gom Geitleri. Фотодитазин имеет максимальное поглощение при длине волны излучения 662 нм, что обуславливает высокую проникающую способность излучения в ткани.

Фотодитазин обладает свойствами и характеристиками, которые существенно отличают его от остальных ФС. Хорошая растворимость препарата в воде без образования агрегированных форм отличает его от используемых ранее ФС порфиринового ряда. Фотодитазин обладает лучшими фармакокинетическими свойствами и минимальным риском развития кожной фототоксичности, так как уже 96% препарата выводится из организма в течение 24 часов.

Были проанализированы результаты лечения 30 пациенток с доброкачественными заболеваниями вульвы. По характеру выявленной патологии вульвы больные распределились таким образом: у 20 пациенток (66,7%) верифицирован склеротический лишай вульвы, у 8 (26,6%) — плоскоклеточная гиперплазия

вульвы, у 2 пациенток (6,7%) — смешанная дистрофия. Возраст пациенток составлял от 33 до 80 лет, средний возраст — 56,5 лет. Как правило, пациентки страдали данной патологией от 2 до 20 лет. Длительность периода постменопаузы колебалась от 5 до 25 лет. У 16 пациенток был выявлен вирус папилломы человека (ВПЧ) 16-го, 18-го типа (53,3%), у 6 пациенток — ВПЧ 31-го, 33-го типа (20%), у 8 пациенток ВПЧ не выявлено (26,7%).

Методы. Для получения представления о характере патологического процесса нами был произведен подробный сбор анамнеза пациенток, гинекологический осмотр, комплексное клиническое обследование, включающее в себя также цитологическое исследование соскоба с вульвы, вульвоскопию, гистологическое исследование биопсийного материала, определение ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с ДНК-типированием с поверхности вульвы.

В качестве ФС при проведении ФДТ нами использовался Фотодитазин в виде раствора для внутривенного введения в дозе 1 мг/кг массы тела. Облучение вульвы осуществлялось с помощью лазерной установки «Аткус-2». Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режиме. Длина волны излучения составляла 662 нм, мощность лазерного излучения на торце световода составила 2 мВт, плотность энергии 100–250 Дж/см² для вульвы.

Для определения оптимальных временных параметров начала облучения, которые соответствуют максимуму накопления Фотодитазина в ткани вульвы, был использован метод локальной флуоресцентной спектроскопии с помощью спектральной флуоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» спектроскопии.

Измерение проводилось до введения ФС для оценки эндогенной аутофлуоресценции и через 30, 60, 90, 120, 160 мин после внутривенного введения ФС для оценки экзогенного возбуждения флуоресцентных тканей. Максимальные значения флуоресценции, то есть накопления ФС в тканях вульвы, наблюдались через 1,5–2 часа после внутривенного введения ФС. Именно это время и было выбрано в качестве оптимального для начала проведения лазерного облучения.

Результаты. Лечебный эффект оценивался визуально, на основании жалоб на наличие или отсутствие зуда в области вульвы, цитологического исследования соскоба с вульвы и вульвоскопии. При наблюдении в течение 6 месяцев было подтверждено, что лечебный эффект сохранялся, а рецидивы не наблюдались.

Так, исчезновение зуда в области вульвы отмечено у 17 из 20 больных склеротическим лишаем вульвы. У трех больных склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ из-за сохраняющихся клинических симптомов заболевания, после чего был достигнут положительный лечебный эффект. Больные наблюдались в течение 6 месяцев после процедуры.

Противовирусный эффект ФДТ оценивался после повторной ПЦР с ДНК-типированием ВПЧ с поверхности вульвы. По результатам полученных нами данных ВПЧ не был обнаружен ни у одной пациентки.

Побочные реакции были отмечены во всех случаях проведения ФДТ и заключались лишь в незначительном болевом синдроме после проведения процедуры ФДТ и подъеме температуры тела у четырех пациенток в первые 2–3 дня после процедуры максимально до 38 °С, которые купировались приемом нестероидных противовоспалительных средств. У одной пациентки отмечалась фототоксическая реакция в виде незначительного отека с присоединением зуда в области места введения Фотодитазина в связи с несоблюдением светового режима сразу после проведения сеанса ФДТ. Эта реакция была купирована приемом антигистаминного препарата.

Обсуждение. Анализ полученных результатов ФДТ с использованием ФС Фотодитазин при лечении дистрофических заболеваний вульвы показал высокую терапевтическую эффективность использования данного метода. Кроме того, отсутствие необходимости в применении анестезиологического пособия делает возможным его использование в амбулаторных условиях. Это особенно важно также для пациенток с тяжелой экстрагенитальной патологией, которая зачастую является противопоказанием для проведения анестезиологического пособия.

Во всех случаях был зафиксирован хороший косметический эффект, что особенно актуально для женщин репродуктивного возраста.

Выводы. Полная клиническая ремиссия в группе патологии вульвы отмечена у 27 (90%) из 30 больных. У 3 (10%) пациенток со склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ, после чего было диагностировано клиническое излечение.

Заключение. Метод ФДТ вульвы с использованием ФС Фотодитазин представляет собой новый перспективный способ лечения дистрофических заболеваний вульвы и может служить эффективной профилактикой развития рака вульвы. В целом, полученные результаты ФДТ с использованием ФС Фотодитазин при лечении женщин с дистрофическими заболеваниями вульвы показали его высокую лечебную активность, противовирусную активность, минимальное количество побочных эффектов и осложнений, методическую простоту исполнения, что делает возможным использование ФДТ для лечения дистрофических заболеваний вульвы и в амбулаторных условиях. ■

Литература

1. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища. М., 2009, с. 320–343.
2. Практическая гинекология. Под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова, проф. В. Н. Прилепской. 4-е издание. М.: «МЕДпресс-информ», 2008, с. 69–74.
3. Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Киселев В. И. и др. Рак вульвы: эпипатогенетическая концепция. М., 2006, с. 192.
4. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. СПб: «ООО Издательство Фолиант», 2002, с. 542.
5. Штемберг М. И. Крауроз и лейкоплакия вульвы. Кишинев, 1980.
6. Кривец Н. А., Позднякова А. П. Предрак и рак вульвы. 1999, с. 275.
7. Нагуло С. А. Сравнительная оценка клинического течения эффективности лечения.
8. Прозорова А. С., Торчинов А. М., Антохин В. М. и др. Фотодинамическая терапия с использованием лазерного излучения средней мощности на парах золота при лейкоплакии вульвы // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1998, № 4.
9. Жаров А. В., Котляров Е. В. Реконструктивно-пластические операции при лечении предопухолевых заболеваний вульвы // Акушерство и гинекология. 2001, № 6, с. 39–43.
10. Жаров А. В., Важенин А. В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск, 2005. 131 с.
11. Манухин И. Б., Кондриков Н. И., Крапошина Т. П. Заболевания наружных половых органов у женщин. М.: МИА, 2002, 303 с.
12. Rhodes C. A., Shaft M. L. The management of squamous cell vulvar cancer: A population based retrospective study of 411 cases // Brit. J. Obstet. and Gynaecol. 1988. Vol. 105. № 2. P. 200–205.
13. Stucker M., Grape J., Bechara F. G. et al. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosis corresponds to preoperative histopathological findings // Dermatology. 2005. Vol. 210. № 3. P. 218–222.
14. Juarranz A., Jaen P., Sanz-Rodriguez F., Cuevas J., Gonzalez S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications // Clin Transl Oncol. 2008, Mar; 10 (3): 148–154.
15. Дадвани С. А., Зуев В. М., Харнас С. С. и др. Фотодинамическая терапия в гинекологии // Лазерная медицина. 2000. Т. 4, вып. 4, с. 72–79.
16. Чулкова О. В., Новикова Е. Г., Соколов В. В., Чулкова Е. А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. 2006. Т. 7. № 4, с. 197–204.
17. Ascencio M., Collinet P., Cosson M., Vinatier D., Mordon S. The place of photodynamic therapy in gynecology // Gynecol Obstet Fertil. 2007, Nov; 35 (11): 1155–1165. Epub 2007, Oct 22.
18. Wilson B. C., Patterson M. S. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy // Phys Med Biol. 2008, May 7; 53 (9): R61–109. Epub 2008, Apr 9.
19. Странадко Е. Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазерная медицина. 2002. Т. 6, № 6, с. 4–8.

Бессимптомная герпесвирусная инфекция как фактор бесплодия

Роль вируса простого герпеса (ВПГ) в формировании мужского фактора бесплодия можно считать доказанным [1]. Однако в литературе отсутствуют данные о негативном влиянии ВПГ-инфекции на фертильность у женщин. Ранее нами был проведен анализ эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у инфертильных пациенток с бессимптомным течением герпесвирусной инфекции.

В исследование были включены 123 пациентки с бесплодием, с отсутствием клинического эпизода ВПГ-инфекции в анамнезе. У всех женщин определяли уровень IgG-антител к белкам вируса в сыворотке крови. У 72 из 123 пациенток определение антител проводили одновременно в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости. Результаты сопоставляли с титрами противовирусных IgG-антител у 89 женщин с нормально развивающейся беременностью на сроке до 12 недель. Из исследования были исключены пациентки при обнаружении антител класса IgM или при положительном результате диагностики по методу полимеразной цепной реакции (ПЦР). Результаты серологического исследования представлены в оптической плотности (ОП). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Антитела к белкам ВПГ присутствовали у 92% всех обследованных женщин. Однако у пациенток с бесплодием концентрации антител были статистически значимо выше, чем у беременных женщин (табл. 1).

Из 123 пациенток в результате лечения бесплодия методом ЭКО беременность наступила у 37 пациенток (30%). В работе был проведен анализ частоты наступления беременности в зависимости от содержания противовирусных антител класса IgG (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что беременность достоверно чаще наступает на фоне низких концентраций антител ($p = 0,039$).

У 72 пациенток исследовали содержание противовирусных антител в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости, полученной в результате трансвагинальной пункции яичника. Результаты свидетельствовали о прямой корреляции между концентрациями антител в изученных материалах ($r = 0,88$, $p = 0,001$). У подавляющего большинства пациенток (62/72) содержание анти-ВПГ в сыворотке крови ($1,41 \pm 0,88$) было выше, чем в фолликулярной жидкости ($1,16 \pm 0,85$). Однако у 9 пациенток концентрация анти-ВПГ в фолликулярной жидкости в 1,5 раза превышала ($1,84 \pm 0,58$) уровень сывороточных антител ($1,29 \pm 0,52$), что сопровождалось 3-кратным снижением количества получаемых ооцитов (3 против 10) в индуцированных циклах (независимо от возраста) и увеличением числа эмбрионов низкого качества (44% против 18%).

Согласно литературным источникам, уровень IgG-антител с возрастом увеличивается в результате реинфицирования ВПГ и реактивации существующей инфекции [2]. В представленной работе продемонстрировано, что у пациенток с бесплодием уровень анти-ВПГ статистически значимо выше, чем у женщин с нормально развивающейся беременностью. Более того, при лечении бесплодия методом ЭКО беременность достоверно чаще наступает на фоне низких концентраций антител. Эти данные позволяют предположить, что между частой активацией ВПГ-инфекции у пациентки и возникновением инфертильного состояния возможна более тесная связь, чем было принято считать ранее.

В исследовании впервые показано, что у 12,5% (9/72) пациенток концентрации антител в фолликулярной жидкости могут быть выше сывороточных

Таблица 1

Уровни антител класса IgG к белкам ВПГ у беременных женщин и пациенток с бесплодием

Пациентки	Оптическая плотность
Беременные женщины, n = 89	$0,48 \pm 0,31$
Пациентки с бесплодием, n = 147	$1 \pm 0,73$

Таблица 2

Сравнительный анализ эффективности ЭКО у пациенток с высоким и низким уровнем IgG-антител к белкам ВПГ в сыворотках крови

Пациентки	Оптическая плотность	Частота наступления беременности
Низкий уровень IgG, n = 83	$0,73 \pm 0,5$	36,1% (30/83)
Высокий уровень IgG, n = 40	$2,1 \pm 0,43$	17,5% (7/40)

значений. Полученные данные можно объяснить локальным синтезом IgG-антител В-лимфоцитами или усилением транспорта антител в яичник из кровеносного русла. Любой из этих механизмов повышения титров противовирусных антител в фолликулярной жидкости свидетельствует о местной реактивации ВПГ-инфекции. Возникает вопрос, возможно ли инфицирование яичников герпесвирусом? По данным литературы, при генитальном герпесе выделение вируса происходит во всех органах репродуктивной системы, иннервируемых ветвями инфицированного pudendального нерва [3].

Таким образом, активная ВПГ-инфекция, несмотря на бессимптомное течение, оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию женщины. В ряде случаев исследование антител к белкам вируса может быть достаточно информативным, при условии, что результаты выражены количественно (в оптической плотности, в коэффициентах позитивности или в МЕ/л), но не в титрах.

В клинике «Медицина» перед процедурой ЭКО проводится тщательное обследование женщин (при необходимости обоих партнеров), по показаниям назначается лечение для минимизации рисков по приживаемости эмбрионов и вынашиванию беременности. ■

Литература

1. Бочарова Е.Н., Брагина Е.Е., Гусак Ю.К. и др. Спонтанное прерывание беременности, неудачи при использовании репродуктивных технологий и герпетическое инфицирование сперматозоидов // Андрол. и генит. хир. 2006, № 1, с. 59–65.
2. Papadogeorgakis H., Caroni C., Katsambas A., Pimenta J.M., Avdeliodi C., Kotrotsou T., Frangoulis E., Smith J.S. Herpes simplex virus seroprevalence among children, adolescents and adults in Greece // Int J STD AIDS. 2008, Apr; 19 (4): 272–278.
3. Tata S., Johnston C., Huang M.L., Selke S., Magaret A., Corey L., Wald A. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa // J Infect Dis. 2010, Feb 15; 201 (4): 499–504.

А.Г.Абдулмеджидова, врач-эмбриолог, кандидат медицинских наук



ОАО «Медицина» — первая и единственная российская клиника, аккредитованная по международным стандартам Joint Commission International (JCI)
Узнайте больше на сайте www.medicina.ru
Россия, 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10
Дополнительная информация и запись по телефону: (495) 995-00-33

Лицензия МДКЗ №ЛО-77-01-000555

Комплексная диагностика и лечение диффузной мастопатии

Ч. К. Мустафин, кандидат медицинских наук, доцент

РМАПО, Москва

Ключевые слова: мастопатия, рак молочной железы, фиброзно-кистозная мастопатия, маммография, радиотермометрия, гомеопатические препараты, Мастопол.

Проблема мастопатии является актуальной, так, по данным опросов, на амбулаторном приеме онколога-маммолога до 70% больных составляют пациентки с данной патологией. Ранее мастопатию рассматривали как предраковое заболевание молочной железы. В настоящее время в целом данная патология не является предраком или стадией онкологического процесса в молочных железах, однако не следует недооценивать и роль мастопатии в развитии рака молочной железы. Прежде всего, в странах с высоким уровнем заболеваемости раком молочной железы высока распространенность и мастопатии; в странах с низким уровнем заболеваемости раком молочной железы мастопатия встречается значительно реже. Неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы в 20-м веке сопровождался параллельным ростом распространенности мастопатии.

Обращает на себя внимание тот факт, что большинство факторов риска рака молочной железы одновременно являются причинами мастопатии.

Основные факторы риска рака молочной железы делятся сегодня на четыре группы:

- 1. Генетические.** Если женщина имеет мать и других кровных родственников, болевших раком молочной железы, то риск рака молочной железы у нее значительно повышен.
- 2. Репродуктивные.** Риск рака молочной железы повышают раннее менархе — до 11 лет, поздняя менопауза — после 50–55 лет, отсутствие беременностей, бесплодие, поздние первые роды — после 30 лет, небольшое число беременностей и родов — 1–2, маленький период кормления грудью — до 5 месяцев, искусственные и самопроизвольные аборты.
- 3. Гормональные и обменные.** Риск рака молочной железы повышают избыточная выработка эстрогенов и пролактина, сниженная выработка гормонов щитовидной железы, нарушения менструального цикла, воспаления придатков, кисты яичников, эндометриоз, ожирение, болезни печени.
- 4. Влияние внешней среды и образа жизни.** Риск рака молочной железы повышает воздействие ионизирующей радиации и химических канцерогенов, а также хронические стрессы, преобладание отрицательных эмоций, нарушения сна, избыточное потребление алкоголя, жиров, калорий, животных белков; недостаточное потребление овощей и фруктов, пищевых волокон [5, 7, 9].

Если сопоставить данные факторы риска рака молочной железы с причинами мастопатии, то можно обнаружить явное совпадение большинства факторов риска рака и причин мастопатии. На основании этого можно сделать заключение, что неблагоприятные факторы (генетические, репродуктивные, гормональные и обменные, внешней среды и образа жизни) приводят к развитию мастопатии и одновременно повышают риск рака молочной железы.

Дисплазия молочной железы (фиброзно-кистозная мастопатия) представляет собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов [1, 2, 9, 8].

Впервые кистозную болезнь молочной железы описал Соорег в 1829 г. В 1838 г. J. Velpeau в описании мастопатии применял термин «хроническая индурация». В 1840 г. R. Brodi предложил называть это заболевание «серозно-кистозная опухоль молочной железы», а Schimmelbusch (1892) — «кистозная аденома». В скандинавской и английской литературе большинство форм мастопатии обозначают как фиброаденоматоз или фиброаденоматоз с наличием кист или без них. В отечественной литературе наиболее часто используются термины «мастопатия», «фиброзно-кистозная мастопатия», «фиброаденоматоз», «дисгормональная гиперплазия молочной железы» и «дисгормональные заболевания молочных желез». Единая общепринятая терминология гиперпластических процессов до сих пор отсутствует.

Также широко употребляются термины: диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (согласно МКБ-10: диффузная кистозная мастопатия — diffusecystic mastopathy), дисплазия молочной железы [9].

Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) по данным различных исследователей выявляется примерно у 50–60% женщин, как правило, в возрасте от 30 до 50 лет, и гораздо реже у женщин в постменопаузе [2, 4, 5].

Молочная железа является частью репродуктивной системы женщины, развитие которой находится под сложным контролем. Ткань молочной железы является мишенью для половых гормонов, пролактина, соматотропного и плацентарных гормонов, а также гормонов других эндокринных желез, которые принимают активное участие в формировании и развитии молочных желез в пубертатном периоде, репродуктивном возрасте, во время беременности и лактации, а также в период менопаузы.

Основная задача молочных желез — выработка молока, если наступило оплодотворение яйцеклетки и женщина становится

ся матерью. Молоко вырабатывается железистыми клетками молочной железы, накапливается и подается по системе протоков к соску.

Основой любого лечения должна быть правильная постановка диагноза, основанная на анализе патогенетических факторов, и индивидуальный подход к терапии в каждом конкретном случае.

Сразу оговоримся, что диагностику заболеваний молочных желез, как впрочем, и при заболевании других органов и систем, проводят в специализированном медицинском учреждении онкологического или маммологического профиля. Диагноз «мастопатия» устанавливается после того, как комплексное диагностическое обследование, включающее клиническое исследование, маммографию, ультразвуковое исследование, и другие методы исключили наличие в молочных железах опухолевого образования.

Несмотря на значительный технический прогресс в области совершенствования методов диагностики, все же на первом месте в комплексе остается клиническое обследование, состоящее из тщательного сбора анамнеза, осмотра и пальпации молочных желез, а также регионарных зон лимфотока.

Основным клиническим проявлением мастопатии является боль или болевые ощущения в молочной железе, которые усиливаются за несколько дней до менструации и прекращаются или уменьшаются после ее окончания. Боли могут иметь различную интенсивность и характер. По мере прогрессирования заболевания боли становятся более длительными, сохраняются после окончания менструации, а иногда в течение всего менструального цикла. Иногда нарушается сон, обостряются хронические соматические заболевания, развиваются нервно-психические нарушения. Одним из проявлений диффузной мастопатии является синдром предменструального напряжения, который выражается в нагрубании желез, появлении ощущения распирающего, нарастании отечности стромы, увеличении кровенаполнения, появлении уплотнений в лютеиновую фазу менструального цикла. Это результат пролиферативных изменений протоков и эпителия молочной железы под влиянием прогестерона.

Выделения из сосков встречаются у 5–6% женщин. Они могут быть кровянистыми, серозными, молочными, гнойными. Цвет выделений может быть самым разнообразным и, чаще всего, не указывает на причину возникших изменений.

Осмотр и пальпация — основные и доступные методы; выполняются врачом в вертикальном (с опущенными, а затем поднятыми вверх руками) и горизонтальном положении женщины. При осмотре молочной железы учитываются аномалии (добавочные молочные железы), изменение формы и объема, изменение цвета кожных покровов (наличие и степень выраженности венозного рисунка, кожные симптомы). Пальпаторно обследуют всю железу последовательно по квадрантам и область субмаммарной складки. При пальпации молочных желез определяются участки болезненных уплотнений без четких границ в виде тяжей, а также грубые железистые дольки в виде «булыжной мостовой». Довольно часто встречается локальная болезненность. Указанные изменения наиболее выражены в верхненаружных квадрантах, которые в функциональном отношении являются наиболее активными.

Доступность молочных желез для обследования и кажущаяся простота диагностики часто приводит к неправильной интерпретации результатов клинического исследования, которое зачастую проводится малоподготовленными в этом вопросе специалистами. Все это ведет как к гипо-, так и к гипердиагностике, в результате пациентам наносится



Рис. 1. Выбор тактики лечения и наблюдения

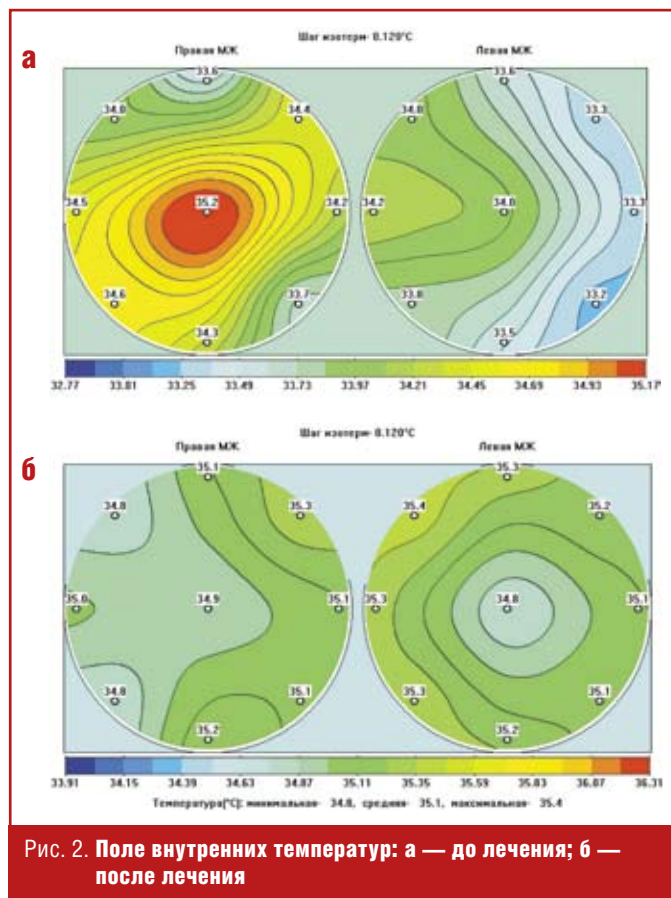


Рис. 2. Поле внутренних температур: а — до лечения; б — после лечения

тяжелая психическая травма, зачастую даже в случаях, когда объективные основания для беспокойства отсутствуют. Еще более непоправимый вред возникает при пропуске онкологической патологии.

Поэтому мануальное обследование должно дополняться комплексным рентгенологическим, ультразвуковым (УЗИ), радиотермометрическим (РТМ-диагностикой) и другими видами инструментальных исследований.

Выявление рака и других заболеваний молочной железы связано с целым рядом сложных организационных задач, в том числе с внедрением целостной системы организационных мер и технических мероприятий. К настоящему времени разработано множество диагностических методов, однако при раздельном применении их эффективность низка. Для более рационального их использования необходимо соблюдать определенную технологию диагностического процесса.

Во всех случаях наиболее эффективным является комплексное использование клинического и рентгенологического исследований, УЗИ и РТМ-диагностики, но с преобладанием возможностей каждого из них в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Для окончательного подтверждения клинического диагноза и исключения наличия опухоли в молочной железе применяются следующие методы исследования.

Основным методом объективной оценки состояния молочных желез в группе пациентов после 40 лет является маммография. Маммография — это рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ. Метод простой, безопасный для обследуемых, отличается высокой диагностической эффективностью. Он обеспечивает документацию морфологических изменений в молочной железе и динамическое наблюдение за ее состоянием. С помощью данного метода можно своевременно распознать патологические изменения в молочных железах в 85–97% случаев. Рентгеномаммография назначается после 40 лет, не чаще чем 1 раз в 1,5–2 года. Исследование проводится в первую фазу менструального цикла.

Ультразвуковая диагностика постоянно наращивает свой потенциал благодаря совершенствованию уже имеющихся и разработке новых методик диагностики. Сканирование выполняется на ультразвуковых аппаратах линейным датчиком с частотой 7,5–10 МГц при коэффициенте увеличения изображения 1,5, с использованием иммерсии — наличия слоя геля на соприкасающихся поверхностях кожи и датчика — для уменьшения содержания между ними воздуха.

Исследование проводится в первую фазу менструального цикла.

Важной задачей, стоящей перед клиницистами-онкологами, является разработка современных точных цифровых методов оценки эффективности лечения диффузных доброкачественных изменений в молочных железах, вызванных дисфункциональными процессами, сопровождающимися физиологической и патологической пролиферацией, что, в свою очередь, ведет к неравномерному распределению температуры ткани отдельных сегментов молочных желез с последующими изменениями в процессе и после проводимого лечения. Опираясь на данный принцип, можно сказать, что внутренняя температура ткани молочной железы является показателем активности биоэнергетических процессов, сопровождающих процессы пролиферации, а ее изменение до цифр соответствующей нормы является показателем эффективности проводимого лечения.

Фиксируя изменение температурных критериев ткани молочной железы, врач получает возможность прогнозировать и дифференцировать процессы, сопровождающие диффузные гиперпластические процессы, а также оценивать эффективность проводимого лечения.

Новой технологией измерения температуры тканей молочной железы и ее цифрового изображения является РТМ-исследование с использованием компьютеризированного диагностического комплекса (РТМ-01-РЭС), предназначенного для измерения интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних тканей пациента в диапазоне сверхвысоких частот, которое пропорционально температуре тканей. В отличие от известной инфракрасной термографии, которая визуализирует температуру кожных покровов, радиотермометрический метод измеряет температуру тканей на глубине до 5 см. Для медицинских исследований более важным считается измерение глубинной температуры тканей, т. к. она

является интегральным показателем уровня биоэнергетических процессов и может служить показателем их функциональных состояний.

Новый подход, основанный на измерении внутренней температуры ткани молочной железы, определил очевидность включения метода в программу диагностики и мониторинга, позволяющих эффективно, быстро и безвредно определить внутреннюю температуру молочной железы.

В настоящее время высока потребность в доступных неинвазивных, безвредных для пациента и персонала, методах, обеспечивающих документацию клинических изменений в молочной железе и динамическое наблюдение за их состоянием. Повышение температуры, наличие температурной асимметрии молочных желез являются свидетельством патологического процесса. РТМ-метод — чувствительный инструмент, который фиксирует изменения тепловой активности тканей, может использоваться для лечения мастопатии.

Только комплексное обследование пациенток, осуществляемое в специализированных лечебных учреждениях, где наряду с опытными клиницистами имеются возможности проведения различных методов рентгенологического, УЗИ, РТМ, цитологического и других исследований, может позволять квалифицированно оказывать необходимый перечень медицинских мероприятий.

Лечение диспластических заболеваний молочных желез должно проводиться с учетом:

- 1) возраста;
- 2) формы заболевания;
- 3) характера нарушения менструального цикла;
- 4) заинтересованности в сохранении репродуктивной функции или, наоборот, в контрацепции;
- 5) наличия сопутствующих эндокринных, гинекологических заболеваний или экстрагенитальной патологии.

Негормональные методы лечения можно условно разделить на несколько групп:

- гомеопатические лекарственные средства;
- витаминотерапия;
- йодистые препараты;
- фитотерапия;
- прочие.

Терапия заболеваний молочных желез должна обязательно включать в себя устранение причин, приводящих к заболеванию.

Приоритетным направлением негормональных методов лечения является применение гомеопатических и растительных препаратов.

Гомеопатические препараты действуют значительно мягче и не обладают побочными явлениями по сравнению с химически синтезированными препаратами, а отсутствие аллергических реакций является важным преимуществом перед растительными препаратами.

Вызывает огромный интерес гомеопатический препарат Мастопол, который активно используется в повседневной практике врачей маммологов, гинекологов-эндокринологов, онкологов. Главные преимущества Мастопола — быстрое устранение болевых синдромов, высокая эффективность в лечении заболевания.

Входящие в его состав компоненты (*Conium maculatum* C6, *Hydrastis canadensis* C3, *Thuja occidentalis* C6, *Calcium fluoratum* C6) издавна используются для лечения мастопатии.

Мастопол назначается по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через 1 час после еды в течение 8 недель.

Мастопол показывает высокую эффективность для лечения мастопатии у женщин репродуктивного возраста. Препарат быстро устраняет симптомы масталгии. Лечебный эффект проявляется после четырех недель приема препарата.

Отмечено, что после двух месяцев приема препарата данные РТМ, УЗИ, маммографические исследования показывают симметрию в обеих железах. Кроме того, все пациенты отмечают полное исчезновение масталгии.

При приеме препарата у женщин в группе наблюдается снижение канцерофобии, тревожности, беспокойства.

Из-за природного происхождения препарата, на фоне применения Мастопола, развитие нежелательных побочных явлений или аллергических реакций минимально.

Высокая клиническая эффективность и исключительная безопасность, хорошая переносимость и комфортность использования препарата Мастопол, отмеченная у пациентов, позволяют рекомендовать препарат к широкому применению в амбулаторной практике.

Диффузный вариант мастопатии не опасен для жизни пациента. Тем не менее, оставленное без внимания и адекватного лечения, что случается весьма часто, это заболевание причиняет существенные неудобства и неприятности как страдающим этой болезнью женщинам, так и их близким. В тех же вариантах мастопатии, когда неизбежно хирургическое вмешательство, болезненное состояние пациенток, как правило, осложняется серьезными психоэмоциональными переживаниями, что нередко приводит к состоянию дистимии и даже депрессии. Оставленная без врачебного внимания мастопатия может привести к сексуальной дисгармонии, что, в свою очередь, способно утяжелить течение болезни молочных желез. Длительно существующая мастопатия является ведущим фактором риска развития рака молочной железы. Учитывая широкое распространение мастопатии среди женского населения и относительно невысокую эффективность лечения, необходимо также упомянуть о существовании проблемы экономических затрат и потерь, связанных с этим заболеванием, поэтому очевидна актуальность дальнейших исследований. ■

Литература

1. Бурдина Л. М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1993. 30 с.
2. Бурдина Л. М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. 1993. № 1. 4–11 с. 3
3. Демидов С. М. Гормонально-иммунологический статус при пролиферативных дисплазиях молочных желез и способы его коррекции. Автореф. канд. дис. М., 1991. 19 с.
4. Летагин В. П., Высоцкая Н. В., Легков А. А. с соавт. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез. М.: Рондо, 1997. 287 с.
5. Сидоренко Л. Н. Мастопатия. Л.: Медицина, 1991. 264 с.
6. Сметник В. П. Перименопауза — от контрацепции до заместительной гормонотерапии // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. № 1. 89–93 с.
7. Рожкова Н. И. Медицина и общественные организации на страже женского здоровья. Современные аспекты лечения заболеваний молочных желез. Материалы научно-практической конференции. М., 2004. 3 с.
8. Харченко В. П., Рожкова Н. И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Выпуск 1. Лучевая и инструментальная диагностика заболеваний молочной железы. Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ России. М., 2000.
9. Хайленко В. А., Легков А. А., Бурдина Л. М., Кижасев Е. В. с соавт. Дисплазия молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь). М., 1999. 32 с.

В чём секрет врача?

ПАЦИЕНТЫ

2012

ВЫЛЕЧЕННЫЕ

2012



Мастопол®

-негормональное лекарственное средство
природного происхождения
для лечения мастопатии и мастодинии.



Реклама. Информация только для специалистов

Регистрационный номер ЛС - 001891 от 01.04.2011

БЕЗОПАСЕН*

- ✓ Природного происхождения
- ✓ Без побочных эффектов и лекарственных взаимодействий
- ✓ Не образует токсических метаболитов и не депонируется в тканях организма

ЭФФЕКТИВЕН*

- ✓ Комплексное действие на факторы риска развития мастопатии
- ✓ Устраняет масталгию за 4 недели
- ✓ Курс лечения – 8 недель

www.alkoy.ru

Телефон горячей линии: 8-800-333-999-1

* Отчет «О результатах клинического исследования комплексного гомеопатического препарата Мастопол у больных с фиброзно-кистозным заболеванием», Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии имени академика В.И.Жулакова, Москва, 2005 год



Эндоскопические методы визуализации в комплексной диагностике синдрома хронических тазовых болей у женщин

О. В. Макаров*, доктор медицинских наук, профессор
А. З. Хашукоева*, доктор медицинских наук, профессор
А. В. Зайцев**, доктор медицинских наук, профессор
Е. А. Цомаева*

*РНИМУ им. Н. И. Пирогова, **МГМСУ, Москва

Ключевые слова: синдром хронических тазовых болей, мочевого пузыря, эндометриоз, интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря, дизурические расстройства, внутрибрюшная патология, лапароскопия, цистоскопия.

Хронические тазовые боли (ХТБ) у женщин являются актуальной проблемой в медицине [1]. По данным различных авторов, около 30% женщин страдают тазовыми болями, продолжавшимися более 6 месяцев [2, 3]. Несмотря на большое число проведенных исследований, единого взгляда на вопросы диагностики и лечения ХТБ до сих пор нет, а в 30–61% наблюдений причина ХТБ остается невыявленной [4, 5]. Зачастую больные с ХТБ длительное время и безуспешно лечатся по поводу различной гинекологической патологии, вместе с тем при-

чиной ХТБ может являться и экстрагенитальная патология, в том числе урологические заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта и т.д. [6, 7]. Так, пациентки с генитальным эндометриозом и интерстициальным циститом (ИЦ) нередко имеют одинаковые симптомы, причем на первый план у них выступают симптомы тазовой боли, а имеющиеся расстройства мочеиспускания нередко игнорируются как пациенткой, так и врачом, что зачастую приводит к диагностическим ошибкам [8].

Целью данной работы явилось определение взаимосвязи между эндометриозом и ИЦ, а также выяснение роли эндоскопических методов (лапароскопия, цистоскопия) в диагностике и дифференциальной диагностике ХТБ.

Пациенты и методы исследования

Нами проведено комплексное обследование и лечение 52 пациенток, страдающих ХТБ, с предположительным диагнозом «наружный генитальный эндометриоз» в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст — $34 \pm 4,7$ года.

Всем пациенткам помимо общеклинического обследования, включавшее клиничко-лабораторное, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, выполнялась глубинная радиотермометрия области придатков и тела матки при помощи трансабдоминального и вагинального датчиков внутренних температур на аппарате «РЭС-01» с целью исключения воспалительного процесса, а также проведена одновременная лапароско-

пия и цистоскопия. Интенсивность боли изучали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а для определения характера и степени тяжести болевого синдрома и имеющихся расстройств мочеиспускания выполнялось анкетирование с помощью шкалы симптомов и качества жизни Leary — Sant IC Symptom and Problem Index (ICSI).

Результаты и их обсуждение

Клинический диагноз устанавливался путем комплексного обследования. Проведение детального анализа анамнеза пациенток с ХТБ позволило выявить у них высокую частоту инфекционных заболеваний в детском и пубертатном возрасте (41,2%), высокую частоту сопутствующих воспалительных заболеваний мочевыделительного (36,5%) и желудочно-кишечного (42,6%) трактов, что согласуется с положением о наличии в организме больных нескольких патологических очагов и возможном их взаимодействии, длительность заболевания больше одного года (34,5%), длительное применение антибактериальных препаратов (23,8%), наличие сочетанной гинекологической патологии (48,4%), наличие оперативного вмешательства в анамнезе (23,4%), нарушения менструальной функции выявлены у 61,2% больных, среди них альгодисменорея — у 35,3%, гипоменструальный синдром — у 30,6%, гиперполименорея — у 25,4% больных, нарушения репродуктивной функции наблюдались у 30,6% женщин, из них первичным бесплодием страдали 12,2%, вторичным — 18,3%.

Все пациентки предъявляли жалобы на постоянные или периодические тазовые боли различного характера и интенсивности в нижних отделах живота в течение 6 и более месяцев. При этом сильные боли (5–7 баллов по ВАШ) имелись у 63,2%. Боль носила постоянный характер у 91,8%, в остальных случаях — периодический. Факторами, приводящими к усилению боли, были половой акт (86,7%), переохлаждение (44,8%), длительное положение сидя (63,2%), длительное положение стоя (89,7%), эмоциональное напряжение (35,7%). Во всех случаях преобладал ноющий характер боли, реже встречались стреляющие и сжимающие боли. Иррадиация боли чаще всего наблюдалась в прямую кишку (64,2%), реже — в промежность и внутреннюю поверхность бедра (25,5 и 18,3%). В 34,6% наблюдений

пациентки предъявляли жалобы на дизурические расстройства (жжение, учащенное мочеиспускание, никтурию). По результатам анкетирования Leary — Sant IC Symptom and Problem Index (ICSI) у данных пациенток индекс симптомов ИЦ и качества жизни превышал 12 баллов (в среднем $18,3 \pm 3,5$ балла), что свидетельствовало о наличии дизурических расстройств, снижении качества жизни и возможном наличии ИЦ, необходимости выделения данных пациенток в группу высокого риска развития синдрома болезненного мочевого пузыря/ИЦ и проведения им диагностической цистоскопии. В 65,4% наблюдений индекс составил $7,1 \pm 2,6$ балла, что являлось свидетельством интактности мочевого пузыря. Об отсутствии мочевой инфекции свидетельствовали и результаты общего анализа мочи — в 97,5% наблюдений все показатели находились в пределах нормы, в остальных случаях определялись признаки хронического воспаления (незначительная протеинурия и лейкоцитурия при отсутствии бактериурии).

При проведении ультразвукового исследования органов малого таза в 90% случаях определялись те или иные признаки эндометриоза: кистозные образования в среднем до 6 см в диаметре, расположенные кзади и сбоку от матки, наличие мелкодисперсной взвеси средне- и повышенной эхогенности, утолщенные стенки образования от 0,2 см до 0,5 см, ячеистая структура миометрия, увеличение переднезаднего размера матки.

Учитывая жалобы пациенток на тазовые боли с предположительным диагнозом «эндометриоз», всем 52 женщинам была одновременно проведена лапароскопия и цистоскопия. В 47 (90,4%) наблюдениях генитальный эндометриоз подтвердился лапароскопически и гистологически: в 25 случаях (53,2%) выявлены эндометриоидные кисты яичников, в 5 (10,6%) — эндометриоидные кисты, сочетавшиеся с эндометриозом маточных труб, в 3 (6,4%) — эндометриоидные кисты в сочетании с ретроцервикальным эндометриозом, в 7 (14,9%) — с аденомиозом и миомой матки, в 7 (14,9%) — с эндометриоидными гетеротопиями на мочевом пузыре. В 15 (31,9%) наблюдениях генитальный эндометриоз сочетался с ИЦ, выявленным при одновременной цистоскопии, в 5 (10,6%) — во время лапароскопии эндометриоз не выявлен, из них в 2 (4,3%) наблюдениях

выявлен спаечный процесс в малом тазу, в 3 (6,4%) — варикозное расширение вен малого таза (ВРВМТ), но при цистоскопии у 3 из 5 пациенток обнаружен ИЦ.

Заключение

Таким образом, выявление во время лапароскопии генитального эндометриоза может служить косвенным признаком наличия ИЦ, являющегося одной из причин ХТБ и требующего дифференцированного подхода к ведению совместно с урологом. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости существенных изменений в традиционном подходе к диагностике пациенток с синдромом ХТБ, включая в себя оценку мочевого пузыря и внутрибрюшной патологии. Выявление во время лапароскопии эндометриоидных гетеротопий диктует необходимость выполнения одномоментной цистоскопии для уточнения состояния слизистой мочевого пузыря, что позволит сократить количество женщин с ХТБ неясной этиологии и существенно улучшить результаты терапии пациенток. ■

Литература

1. Савицкий Г. А., Иванова Р. Д., Щеглова И. Ю., Попов П. А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. СПб: ЭЛБИ, 2000. С. 144.
2. Mathias S. D., Kuppermann M., Liberman R. F., Lippschutz R. C., Steege J. F. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates // *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 321–327.
3. Zondervan K. T., Barlow D. H. Epidemiology of chronic pelvic pain // *Ballieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000, № 14, p. 403–414.
4. Howard F. M. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain // *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000, Jun; 14.
5. Liddle A. D., Davies A. H. Pelvic congestion syndrome: chronic pelvic pain caused by ovarian and internal iliac varices // *Phlebology.* 2007; 22 (3): 100–104.
6. Cordis P. R., Eclevale A., Buckley P. J., DeMaiores C. A., Cockerill M. L., Yeager T. D. Pelvic congestion syndrome: Early clinical results after transcatheter ovarian vein embolisation // *J. Vasc. Surg.* 1998, vol. 28, № 5, p. 862–868.
7. Fall M., Baranowski A. P., Fowler C. J., Lepinard V., Malone-Lee J. G., Messelink E. J., Oberpenning F., Osborne J. L., Schumacher S. Guidelines on chronic pelvic pain. European Association of Urology. 2003.
8. Gardella B., Porru D., Ferdeghini F. et al. Insight into urogynecologic features of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Eur Urol.* 2008.

Фармакоэкономическая модель помповой инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа

Е. Г. Михайлова, кандидат медицинских наук

ГДКБ № 1, Самара

Ключевые слова: экономический аспект, клиническая эффективность, инсулиновые помпы, острые осложнения, поздние осложнения, затраты на лечение.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа — хронически протекающее эндокринное заболевание, характеризующееся абсолютным дефицитом эндогенного инсулина, острыми и хроническими осложнениями.

Экономические проблемы СД базируются на общих положениях: определение прямых затрат, связанных с заболеванием (на медикаменты, средства контроля и средства введения, оборудование, лабораторные исследования, уход в больнице или дома), и определение второстепенных расходов, связанных с заболеванием (потеря трудоспособности, инвалидность и преждевременная смерть). Важным является и определение затрат, которые несет сам больной (оплата медицинских услуг, потеря времени на поиски работы, страховки и т. п.), а также определение наиболее эффективного использования ресурсов здравоохранения. Расчеты, представленные ниже, основаны на эпидемиологических данных и не рассматривают косвенные расходы, которые по оценкам экспертов составляют не менее половины всех затрат на диабет.

Известно, что основные расходы, связанные с СД, приходятся не на лечение самого диабета, а на лечение его осложнений, которые являются причиной ранней инвалидизации и смерти больных. При этом доля этих расходов достигает 90% от всех прямых затрат, связанных с лечением больных СД. Поэтому экономический аспект лечения осложнений СД является одним из важных в плане ожидаемого положительного эффекта от внедрения новых лекарственных средств, средств введения и мониторинга, а также новых технологий в лечении СД в целом.

Поэтому клиническую эффективность целесообразно оценивать в различных формирующих ее сферах: не только привлекая показатели работы эндокринологической службы (уровень регоспитализации как весьма приблизительный показатель частоты обострений и рецидивов), но и оценивая безопасность и переносимость лечения, а также приверженность к нему, социальное функционирование и качество жизни (КЖ) пациентов. Наиболее распространенная коли-

чественная единица измерения «полезности» терапии, вытекающая из предпочтения пациента достичь благополучного состояния здоровья, QALY (сохраненные годы качественной жизни), объединяет и взвешивает клинические и гуманистические (КЖ и предпочтения пациента) результаты терапии. Год жизни в состоянии «абсолютного здоровья» соответствует 1 QALY, состояние смерти — 0 QALY, а страдания (в том числе от нежелательных явлений терапии) уменьшение полученных QALY.

Фармакоэкономический анализ «затраты/полезность» позволяет дать всеобъемлющую оценку результатов любого медицинского вмешательства с позиции пациента как целостной личности с учетом его предпочтений, общей для всех людей потребности в независимой и не сопряженной со страданиями жизнью.

Материалы и методы

Проанализированы статистические показатели работы детской эндокринологической службы Самарской области за период 2007–2009 гг. Системы подкожного введения инсулина используются в области с 2007 г., 84 человека получают инсулинотерапию с помощью помпы в течение последних двух лет.

Анализу подвергались данные о наиболее часто встречающихся острых осложнениях СД, требующих экстренной госпитализации, таких как диабетический кетоацидоз. Также были проанализированы данные о поздних осложнениях диабета, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия, полинейропатия. Были рассмотрены затраты на лечение этих осложнений.

Приведены сравнительные данные о потребности в медикаментозном лечении, в частности инсулинотерапии, а именно: общая суточная доза инсулина, относительная и абсолютная чувствительность к инсулину, стоимость базисной терапии инсулином с применением традиционных средств введения (шприц-ручки) и с применением инсулиновых помп.

Рассмотрены сравнительные показатели компенсации течения диабета (уровень гликированного гемоглобина крови) у пациентов, получающих инсулинотерапию шприц-ручками и с помощью системы подкожного введения инсулина.

В модели рассмотрен ряд клинических ситуаций, или сценариев (табл. 1).

Таблица 1

Клинические ситуации, учитываемые в модели, и структура затрат

Годы наблюдения	Кетоацидоз, госпитализаций в год	% от госпитализаций	Впервые выявленный СД	Из них у пациентов на шприц-ручках	Из них у пациентов на инсулиновых помпах	Стоимость госпитализации, общая стоимость терапии острых осложнений в год	Стоимость терапии кетоацидоза у пациентов, получающих инсулинотерапию с помощью помпы
2007	184	52,1	47	123	4	15 650/2 879 600	62 600
2008	157	31,4	66	88	3	15 650/2 457 050	46 950
2009	87	19,7	32	41	0	15 650/1 361 550	0

Таблица 2

Показатели компенсации СД, риски развития поздних осложнений

Показатель компенсации	Уровень гликированного Hb у пациентов на шприц-ручках	Уровень гликированного Hb у пациентов на помпах
Гликированный гемоглобин	9,5%	7,5%

Таким образом, общие прямые затраты на госпитализацию пациентов с острыми осложнениями СД, такими как кетоацидоз, у пациентов-пользователей помп составляют не более 2% всех затрат от общего числа пациентов. За 2009 г. ни один пациент, получающий помповую инсулинотерапию, не был госпитализирован с диабетическим кетоацидозом. Тогда как с данным осложнением ряд пациентов-подростков, использующих шприц-ручки, с плохой комплаентностью к лечению были госпитализированы неоднократно.

Общепринятым является метод оценки компенсации диабета на основании уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c}

(его контроль и оценка позволяет судить о течении СД и его компенсации за последние 3 мес). Доказано, что снижение уровня гликированного гемоглобина на каждую единицу позволяет снизить риск развития поздних осложнений СД по различным данным от 15% до 30%.

Исходя из данного наблюдения (табл. 2), можно предположить в будущем снижение риска развития поздних осложнений в результате применения систем подкожной инфузии инсулина на 30–60%. Динамика снижения числа поздних осложнений у детей и подростков с СД с начала внедрения помповой инсулинотерапии приведена в табл. 3.

Medtronic

УЖЕ В ПРОДАЖЕ!

Guardian[®] REAL-Time
СИСТЕМА НЕПРЕРЫВНОГО ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ
Уверенность. Всегда и везде.

Система **GUARDIAN[®] REAL-Time** идеальна для Вас, если:

- У Вас гестационный диабет
- У Вас повышен уровень HbA_{1c}
- У Вас диабет и Вы беременны
- Вы не чувствуете гипогликемии
- Вы хотите достичь лучшего контроля диабета
- Вам требуется дополнительная информация о гипо- и гипергликемиях

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ МЕДТРОНИК ДИАБЕТ
8 800 200 76 36
ЗВОНОК ПО РОССИИ БЕСПЛАТНЫЙ

WWW.MEDTRONIC-DIABETES.RU
WWW.DIABETES-INFO.RU

Реклама

Таблица 3

Динамика поздних осложнений СД у детей и подростков

Осложнение	2006	2007	2008
Диабетическая ангиопатия сетчатки	10,2%	10,0%	9,9%
Диабетическая ретинопатия непролиферативная	3,9%	3,7%	3,4%
Диабетическая катаракта	0,9%	0,8%	0,4%
Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии	3,6%	3,5%	3,0%
Диабетическая нефропатия в стадии протеинурии	Нет	Нет	Нет
Дистальная полинейропатия доклиническая	25,6%	24,8%	24,1%
Дистальная полинейропатия клиническая	0,6%	0,4%	0,3%
Диабетическая хайропатия	3,4%	3,4%	3,3%

Таблица 4

Цена препаратов и стоимость базисной терапии СД (данные «Фармбокса», 2009 г.)

Препарат	Средняя суточная доза на одного пациента (ЕД)	Стоимость, руб./сутки	Затраты на лечение за месяц, руб.	Затраты на лечение за месяц пациентов на шприц-ручках, руб.	Затраты на лечение за месяц пациентов на помпах, руб.
Лантус, аналог пролонгированного действия (24 ч), «Санофи-Авентис»; Левемир аналог пролонгированного действия (24 ч), «Ново Нордиск»	30	84	2520,00	2520,00	0
Хумалог, аналог ультракороткого действия (3 ч), «Эли Лилли»	30	70	2100,00	2100,00	0
НовоРapid, аналог ультракороткого действия (3 ч), «Ново Нордиск»	30	70	2100,00	0	4200,00
Итоговая стоимость инсулинотерапии				4620,00	4200,00

С учетом срока заболевания СД до развития поздних осложнений (от 5 до 10 лет), приведенная статистика является показательной. Однако достоверно оценить влияние на снижение данных показателей возможно лишь при охвате помповой инсулинотерапией не менее 50% детей и подростков с СД 1-го типа.

Анализируя расходы на лечение приведенных выше осложнений, следует учитывать не только затраты на специализированную офтальмологическую помощь (26 500 руб./год), но и затраты на диализ в случае развития диабетической нефропатии (табл. 4).

Снижение затрат на инсулинотерапию связано не только с переходом у пациентов на помпах на ультракороткие аналоги как в базальном, так и в болюсном режиме, но также и в связи с наблюдающимся уменьшением суточной потребности в инсулине. Соответственно, учитывался фактор снижения среднесуточной дозы инсулина. Наиболее показательной по данным критериям является группа подростков со стажем диабета не менее 5 лет, демонстрирующих признаки инсулинорезистентности (30–40% всех пациентов с диабетом, 250–300 пациентов). При проведении расчетов установок помп, согласно алгоритмам ЭНЦ РАМН, проводилось снижение общей суточной дозы на 25–30%. Суммируя вышеизложенное, уже существующая суммарная ежемесячная экономия на лекарственных препаратах у группы детей на помпах составляет в настоящее время 253 000 руб.

Если общие прямые расходы пересчитать на одного больного в год, то получим более или менее сравнимые данные. Так, в США прямые расходы на одного больного в год состав-

вили в 1997 г. — \$5512,5, в Англии — \$3080, в Финляндии — \$3209, в Австралии — \$2060, в странах Центральной и Южной Америки лишь \$353. Величина этих расходов в первую очередь зависит от уровня медицинской помощи и может не соответствовать необходимым и достаточным расходам на диабет.

Расчеты прямых расходов на диабет построены исходя из стоимостной ситуации в России в отношении лекарственных средств, средств самоконтроля, средств введения, оборудования, лечения в условиях стационара и амбулатории, обучения больных и т.д. Эти расходы существенно зависят от наличия осложнений диабета и их тяжести. Так, на офтальмологическую помощь больному с начальной ретинопатией расходуется в среднем \$68,6 в год, с тяжелой пролиферативной формой — \$1030, т.е. в 15 раз больше. На лечение больного с нефропатией в начальной стадии расходуется \$245 в год, с хронической почечной недостаточностью (ХПН) \$2012 без учета расходов на гемодиализ, трансплантацию почки; стоимость лечения ХПН в США — \$45 000 в год.

При СД 1-го типа без осложнений средние прямые затраты составили \$1124, при СД 2-го типа — \$853 в год. Они заметно возрастают с появлением осложнений, средние прямые расходы на одного больного с СД 1-го типа возрастают до \$2146, с СД 2-го типа — до \$1786 в год. При наличии у больных ХПН, отслойки сетчатки и слепоты, диабетической стопы, требующей не только консервативного, но и хирургического лечения (пластика сосудов, ампутация с последующим протезированием), инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения — прямые расходы резко возрастают, в среднем

Таблица 5

Затраты на госпитализацию пациентов с СД согласно нозологиям (по данным преискуранта ОМС)

Состояние	Стоимость госпитализации, руб. (2009)
Плановая госпитализация в стационар	9 000
Экстренная госпитализация для лечения острых осложнений СД	15 650
Госпитализация для лечения поздних осложнений СД	21 000

они составляют \$24276 в год на одного больного с СД 1-го типа и \$8630 — с СД 2-го типа.

Исходы диабета за последние три года в Самарской области следующие. В 2006 году летальный исход пациента с диабетом от сепсиса, в 2007 году — терминальной стадии миастении. В 2008 году летальных исходов нет.

Обсуждение

Несмотря на более низкую стоимость терапии шприц-ручками, ее полная стоимость сравнима со стоимостью терапии инсулиновыми помпами, обладающим благоприятным профилем нежелательных действий, большей полезностью терапии и меньшей стоимостью в расчете на 1 QALY. Так, в перерасчете на одного пациента в год только лечение острых осложнений диабета составляет 6411 руб., тогда как применение систем подкожной инфузии инсулина с учетом расходных материалов 10613 руб.

Более важным представляется перспективное снижение затрат на лечение поздних осложнений СД у пациентов, применяющих помповую инсулинотерапию, а также сохранение такого показателя, как КЖ и снижение инвалидизации.

Таким образом, системы подкожного введения инсулина с учетом преимуществ в эффективности и переносимости становятся научно обоснованным методом выбора для лечения подгруппы пациентов с лабильным течением СД, подростков с явлениями инсулинорезистентности, детей раннего возраста, отличающихся повышенным риском развития неврологических и метаболических расстройств. Возможно, полученные данные можно распространить на всех больных СД из группы риска развития указанных нежелательных осложнений.

Порог «затраты/полезность» в зарубежных исследованиях соответствует 20 тыс. канадских долларов 1992 г. (примерно 15 тыс. долларов США) за 1 QALY [7]. При международном сопоставлении медицинских затрат («корзины» медицинских услуг) затраты на лечение в России в 5 раз меньше, чем в США (табл. 5).

Контролируемые сравнительные исследования американских ученых (DCCT) в течение 10 лет показали, что интенсивная инсулинотерапия больных инсулинозависимым СД снижает риск развития пролиферативной ретинопатии на 50–70%, нефропатии — на 40%, нейропатии — на 80%, макроангиопатии — на 40%; в 7–10 раз снижает показатели временной нетрудоспособности, в том числе сроки стационарного лечения; минимум на 10 лет продлевает трудовую деятельность.

Таким образом, интенсивная инсулинотерапия с помощью инсулиновых помп является самым эффективным и более физиологичным методом введения инсулина, который имитирует работу поджелудочной железы. У больных СД, имеющих инсулиновые помпы с соответствующим инсулином, жизненные интересы практически совпадают с таковыми у здорового человека. Ребенок, подросток, взрослый человек с инсулинозависимым СД могут учиться, работать, полноценно жить

в режиме здорового человека, а не делать множественные инъекции и проколы для анализа сахара крови.

Главная цель врача и больного при лечении диабета заключается в достижении уровня гликемии, близкого к нормальным показателям. Реальным путем достижения этой цели является интенсивная терапия с использованием инсулиновых помп. Интенсивная терапия с помощью помп возможна только при наличии современных средств контроля за гликемией (глюкометры, системы мониторинга глюкозы в реальном времени и т. д.) и обучения больных самоконтролю. ■

Литература

1. Wolfgang Gruber et al. The Economic of Diabetes and Diabetes care // Сахарный диабет». 2005, № 2.
2. Pickup J. C. et al. Prevalence — Diabetes Atlas, IDF (20–79 Years old). Determinants of glycemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with MDI of insulin or CSII: importance of BG variability // Diabete Metab Res Rev. 2006, 22: 232–237.
3. Tamborlane W. V. et al. Insulin pump therapy in childhood diabetes mellitus: guidelines for use // Treat Endocrinol. 2003, 2: 11–21.
4. Hirsch I. B. et al. Should minimal BG variability become the gold standard of glycemic control? // J Diabetes Compl. 2005, 19: 178–181.

**Лучший подарок
к Новому году!**

**Подписка на журнал
«Лечущий. Врач» ***

Заказ карт:

- Тел: (495) 957-3306 (вн.257)
- E-mail: esergeeva@osp.ru
- Подписной период
1 год с текущего месяца

* Сертификат на подписку предоставляется в виде пластиковой карты и дает право на 15 % скидку при дальнейшем продлении

Подписка действует на печатную версию. Возможна доставка по РФ.

реклама

Обоснованность применения фазеоламина у больных ожирением или при избыточной массе тела

Е. В. Доскина, кандидат медицинских наук, доцент

ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Ключевые слова: ожирение, альфа-амилаза, Блокатор калорий Фаза 2, жировая ткань.

В настоящее время насчитывается более 1 млрд человек, имеющих ожирение. В связи с этим ВОЗ признало ожирение новой неинфекционной эпидемией XXI века. Лечение больных ожирением — длительный, а в большинстве случаев пожизненный процесс, базирующийся на взаимодополняющих этапах. Подбор адекватной диеты, повышение физической активности, модификационное поведение, а также психологическая и социальная поддержка являются обязательным стартовым этапом в лечении. При необходимости применение лекарственных препаратов или хирургическая коррекция проводятся только на фоне перечисленных мероприятий по изменению образа жизни.

Лечение пациентов должно носить постепенный — «пошаговый» характер. Успехи в лечении даже при применении «идеального» лекарственного препарата не возможны без модификации диеты и образа жизни. Постоянно проводится поиск препаратов для лечения пациентов. В настоящее время в фармакотерапии ожирения используются следующие группы лекарственных препаратов:

Сибутрамин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы. В настоящее время внесены существенные ограничения в применение препаратов данной группы, что обусловлено кардиальными осложнениями.

Орлистат — препарат периферического действия, не обладающий систем-

ными эффектами. Фармакологическое действие препарата обусловлено его способностью ковалентно связываться с активным центром липазы в ЖКТ, с дальнейшей его инактивацией.

Метформин повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не действуя на его секрецию. Препарат оказывает влияние на всасывание углеводов в ЖКТ, замедляя его скорость, а также снижает аппетит.

Новым этапом в развитии средств, применяемых для коррекции веса, стала популярная концепция так называемых «блокаторов крахмала» по аналогии с «блокаторами жира» (орлистат). Субстанция Phase 2® была впервые получена в 1975 году и представляет собой экстракт, стандартизованный по активности ингибирования альфа-амилазы. В России это препарат Блокатор калорий Фаза 2, в состав которого входят экстракт фасоли *Phaseolus vulgaris* — 250 мг, вспомогательные компоненты — гуммиарабик Фибрегам В (Fibregum В) — 190 мг. Белая фасоль (*Phaseolus vulgaris*) традиционно применяется в пище. Экстракт фасоли не содержит в своем составе генетически модифицированных компонентов. Фирма-производитель разработала количественный тест *in vitro* для оценки активности экстракта: один грамм стандартизированного экстракта нейтрализует ферментативный гидролиз около 250 грамм пищевого крахмала, или 2250 его калорий. Альфа-амилаза широко распространена в тканях животных и является эндогликозидом, гидролизующим полисахаридные цепи крахмала. Высокоактивный фермент этого

класса найден в слюне человека, другой вид этого же фермента вырабатывается поджелудочной железой. Если панкреатическая альфа-амилаза гидролизует в просвете тонкого кишечника получаемый с пищей крахмал до олигосахаридов, то мембраносвязанная кишечная альфа-глюкозидаза гидролизует олигосахариды, ди- и трисахариды до уровня глюкозы и других моносахаров. В норме содержание альфа-амилазы в крови незначительное. Если концентрация альфа-амилазы увеличивается, это может быть своеобразным маркером патологий слюнных желез, панкреатита, почек и т. д. Торможение активности этого фермента с помощью специфических ингибиторов снижает скорость переваривания и усвоения комплекса углеводов, что в свою очередь уменьшает калорийность потребляемой человеком пищи до 75% получаемых от сложных углеводов калорий. В одном из многочисленных клинических исследований принимали участие здоровые добровольцы. Сутки они голодали. После этого им была предложена пища, богатая сложными углеводами (4 ломтика хлеба, 42 г маргарина из соевых бобов), в дополнение к которой часть добровольцев получила 1500 мг препарата Блокатор калорий Фаза 2. В результате содержание глюкозы в плазме крови возвращалось к исходным показателям на 20 мин раньше, чем в группе лиц, получавших аналогичную пищу без препарата Блокатор калорий Фаза 2. Средняя площадь под кривой, описывающей изменение уровня глюкозы в крови от 0 до 150 мин, была на 57% меньше у людей, получавших Блокатор

калорий Фаза 2. В другом исследовании, при использовании меньшей дозы фазеоламина (750 мг) уровень глюкозы в крови достигал исходного уровня на 12 мин раньше, чем в группе получавших вместе с пищей богатой углеводами плацебо. Площадь под кривой изменения содержания глюкозы в крови была в среднем на 28% меньше, чем у лиц, получавших плацебо. Это свидетельствует о том, что даже доза 750 мг также является эффективной. Независимые исследование эффективности и безопасности пищевой добавки, содержащей Блокатор калорий Фаза 2, проводилось в Италии, Милане (институт по фармацевтическим разработкам и обслуживанию). В исследовании участвовали здоровые добровольцы, мужчины и женщины в возрасте от 20 до 45 лет, которые имели избыточную массу тела, превышающую норму на 5–15 кг. В течение 30 дней один раз в день перед едой, богатой сложными углеводами, они принимали 500 мг препарата Блокатор калорий Фаза 2. При этом участники исследования сохраняли свой обычный режим пита-

ния (они не придерживались какой-либо диеты и не ограничивали себя в еде, а также не увеличивали режим физических нагрузок). Результаты исследования показали, что применение препарата Блокатор калорий Фаза 2 (один раз в день по 500 мг препарата Блокатор калорий Фаза 2 перед едой) приводило к снижению веса в среднем на 9,9 кг. Причем потеря веса происходила в основном за счет снижения жировой массы тела (на 10,5%), без значительных изменений в нежировом (мышечной ткани) компоненте. В то же время отмечено, что окружность талии уменьшилась на 3,44%, окружность бедер на 1,39% и верхней части ноги на 1,44%. Зарегистрировано также повышение показателя энергетического уровня (по шкале Ликерта) на 13%, снижение уровня триглицеридов. Несомненным плюсом препарата Блокатор калорий Фаза 2 является доказанная безопасность его применения. Важно отметить, что управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) запрещает

давать указания на то, что какое-либо средство влияет на потерю веса до тех пор, пока не будут проведены достаточные клинические испытания. В 2006 году Блокатор калорий Фаза 2 (а также препараты на его основе) стал первой (!) биологически активной добавкой, для которой разрешено заявлять эффект в отношении снижения массы тела. В России проведены исследования эффективности и безопасности препарата Блокатор калорий Фаза 2.

В ГУ НИИ питания РАМН (главный исследователь-руководитель отделения болезней обмена веществ, д.м.н. Х.Х. Шарафетдинов) обследовано 15 больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, женщин и мужчин, в возрасте от 40 до 69 лет, в стадии субкомпенсации углеводного обмена, находящихся на стандартной диетотерапии, имеющих сопутствующие заболевания, не требующие интенсивной фармакотерапии. Были сделаны следующие выводы:

1. Проведенное исследование показало хорошую переносимость БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 в количестве 2 табле-

Блокатор калорий ФАЗА 2



«Блокатор калорий Фаза 2/Phase 2®»
позволяет заблокировать потребление организмом калорий от сложных углеводов. Это помогает:

- уменьшить калорийность потребляемой пищи;
- облегчить соблюдение диеты для уменьшения массы тела;
- способствует снижению веса без изменения рациона питания.

Таблица новой калорийности продуктов

(Подробная таблица внутри каждой упаковки)

Калорийность продуктов питания, ккал/100г	без «ФАЗА 2»	с «ФАЗА 2»
Макароны	337	118
Картофель вареный	75	30
Каша рисовая	144	68
Пельмени	219	141
Печенье	416	229
Блинчики с мясом	240	180
Хлеб-батон	235	84

УТВЕРЖДЕНО
НИИ Питания РАМН

Растительный ингибитор α-амилазы - пищеварительного фермента, отвечающего в организме человека за усвоение сложных углеводов из пищи.

8-800-505-20-02
по России звонок бесплатный

Не является лекарством.
СГР RU.77.99.11.003.E.016994.04.11 от 22.04.11 РЕКЛАМА

www.faza2.ru

Основные результаты

Исследовательская группа	Объект исследования	Основные результаты
ГУ НИИ питания РАМН (главный исследователь — руководитель отделения болезней обмена веществ, д.м.н. Х. Х. Шарафетдинов)	15 больных СД 2-го типа, женщин и мужчин, в возрасте от 40 до 69 лет, в стадии субкомпенсации, находящихся на диетотерапии, с сопутствующими заболеваниями, не требующими интенсивной фармакотерапии	Проведенное исследование показало хорошую переносимость БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 в количестве 2 таблеток (500 мг экстракта семян фасоли), каких-либо неблагоприятных побочных явлений у больных СД 2-го типа не отмечено. Оценка послепищевой гликемической реакции у больных СД 2-го типа выявила меньшую площадь под гликемической кривой при включении в стандартную углеводную нагрузку БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 по сравнению со стандартной углеводной нагрузкой (пшеничный хлеб, 50 г углеводов). Результаты проведенной оценки эффективности БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 позволяют рекомендовать БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 по 2 таблетки 3 раза в день в основные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) для коррекции нарушений углеводного обмена в качестве источника ингибитора альфа-амилазы
Кафедра эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО (главный исследователь — зав. кафедрой, профессор А. С. Аметов)	В исследование включено 50 пациентов с ожирением или избыточной массой тела	Проведенное исследование показало хорошую переносимость БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 в количестве 2 таблеток (500 мг экстракта семян фасоли), каких-либо неблагоприятных побочных явлений не выявлено. Выявлено статистически достоверное снижение массы тела у пациентов с избыточной массой тела, но не превышающей 100 кг, получавших терапию БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2. Отмечено статистически достоверное снижение окружности талии в группе пациентов, получающих БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2, с исходной окружностью талии не выше 100 см. В группе пациентов получающих БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 в дозе 2 таб. — 3 раза в сутки выявлено статистически достоверное снижение индекса массы тела

Примечания. СД – сахарный диабет.

ток (500 мг экстракта семян фасоли), каких-либо неблагоприятных побочных явлений у наблюдаемых больных СД 2-го типа не отмечено.

- Оценка послепищевой гликемической реакции у больных СД 2-го типа выявила меньшую площадь под гликемической кривой при включении в стандартную углеводную нагрузку БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 по сравнению со стандартной углеводной нагрузкой (пшеничный хлеб, 50 г углеводов).
- Результаты проведенной оценки эффективности БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 позволяют рекомендовать БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 по 2 таблетки 3 раза в день в основные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) для коррекции нарушений углеводного обмена в качестве источника ингибитора альфа-амилазы.

На кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО (главный исследователь — зав. кафедрой, профессор А.С.Аметов). В исследование включено 50 пациентов с ожирением или избыточной массой тела. На основании комплекса обследований доказано:

- Проведенное исследование показало хорошую переносимость БАД к пище

Блокатор калорий Фаза 2 в количестве 2 таблеток (500 мг экстракта семян фасоли), каких-либо неблагоприятных побочных явлений не выявлено.

- Выявлено статистически достоверное снижение массы тела у пациентов с избыточной массой тела, но не превышающей 100 кг, получавших терапию БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2.
- Отмечено статистически достоверное снижение окружности талии в группе пациентов, получающих БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2, с исходной окружностью талии не выше 100 см.
- В группе пациентов, получающих БАД к пище Блокатор калорий Фаза 2 в дозе 2 таб. — 3 раза в сутки, выявлено статистически достоверное снижение индекса массы тела. ■

Литература

- Diabetes Atlas. Executive Summary. Third edition / International Diabetes Federation. Brussel, 2006.
- Golay A., Schneider H., Temler E., Felber J. P. Effect of trestatin, an amylase inhibitor, incorporated into bread, on glycemic responses in normal and diabetic patients // Am. J. Clin. Nutr. 1991. Vol. 53. P. 61–65.
- Jenkins D. J. A., Wolever T. M. S., Jenkins A. L.

Diet factors affecting nutrient absorption and metabolism // Modern nutrition in health and disease. 8 th ed./Ed. M. E. Shils, J. A. Olson, M. Shike. 1994. P. 583–602.

- Tormo M. A., Gil-Exojo I., Romero de Tejada A., Campillo J. E. Hypoglycaemic and anorexigenic activities of an alpha-amylase inhibitor from white kidney beans (*Phaseolus vulgaris*) in Wistar rats // Br. J. Nutr. 2004. Vol. 92. P. 785–790.
- Puls W., Keup U. Influence of an amylase inhibitor (BAY d 7791) on blood glucose, serum insulin and NEFA in starch loading test in rats, dogs and man // Diabetologia. 1973. Vol. 9. P. 97–101.
- Tormo M. A., Gil-Exojo I., Romero de Tejada A., Campillo J. E. White bean amylase inhibitor administered orally reduces glycaemia in type 2 diabetic rats // Br. J. Nutr. 2006. Vol. 96. P. 539–544.
- Vinson J. A. Investigation of the Efficacy of Phase 2® a Purified Bean Extract from Pharmachem Laboratories // http://www.phase2info.com/clin_studies/study_invesseffici.asp.
- Udani J., Hardy M., Madsen D. C. Blocking carbohydrate absorption and weight loss: a clinical trial using Phase 2 brand proprietary fractionated white bean extract // Altern. Med. Rev. 2004. Vol. 9. P. 63–69.
- Udani J., Singh B. B. Blocking carbohydrate absorption and weight loss: a clinical trial using a proprietary fractionated white bean extract // Altern. Ther. Health Med. 2007. Vol. 13. P. 32–37.

Опыт применения вилдаглиптина у коморбидных больных сахарным диабетом 2-го типа

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

А. Ю. Магомедова

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: инсулинотерапия, гипогликемия, дипептидилпептидаза-4, Галвус, ингибиторы ДПП-4, Галвус Мет.

Современная эпидемиологическая ситуация в России характеризуется, с одной стороны, значительным ростом заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД), а с другой стороны, недостаточной эффективностью существующих методов терапии. Нередко пациенты с СД имеют одно или несколько сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем, что отражается в трудностях и ограничении выбора оптимальной сахароснижающей терапии. В подобной клинической ситуации наиболее естественным и эффективным методом сахароснижающей терапии служит назначение инсулина. Одним из составляющих факторов инсулинотерапии является назначение его высоких доз, что нередко приводит к риску развития гипогликемии, кроме того, возможна прибавка веса. Гипогликемия может представлять наибольший барьер для оптимального гликемического контроля, особенно у лиц старшей возрастной группы, которые в меньшей степени способны реагировать на гипогликемические эпизоды. В этой ситуации все актуальнее становятся разработка и внедрение новых препаратов для лечения СД [1]. Ввиду необходимости в качественном контроле над уровнем гликемии без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии и негативного влияния на другие органы и системы организма, множество научных исследований было направлено на поиск нового механизма регуляции гомеостаза глюкозы, которым стали инкретины — гормоны желудочно-



кишечного тракта [2]. Их представителями являются глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [3]. Детальное изучение инкретинов показало их непосредственное влияние не только на синтез инсулина поджелудочной железой, но и на ткани печени, желудка, головного мозга, сердечной мышцы [4, 5]. Эффекты инкретинов наглядно представлены на рис. 1.

Инкретины являются основными интестинальными гормонами, которые секретируются в ответ на прием пищи и стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина. Действие инкретинов составляет около 60% от инсулинового ответа в постпрандиальном состоянии. У больных СД уровень инкретинов снижен [7], при этом инфузия инкретинов данной категории пациентов восстанавливает у них инсулиновый ответ, что приводит к нормализации гликемии и доказывает роль инкретинов в углеводном обмене [8]. Однако инкретины, синтезируемые в кишечнике в ответ на прием

пищи, быстро и активно инактивируются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). Образованные неактивные метаболиты инкретинов существуют в организме всего около двух минут [9]. В этой связи было выдвинуто предположение, что ингибирование ДПП-4 может увеличить концентрацию эндогенных инкретинов за счет предотвращения их инактивации, а следовательно, усилит нарушенный при СД инкретиновый ответ и улучшит состояние метаболического контроля в результате коррекции многочисленных дефектов [10]. Первые данные, доказывающие данную гипотезу, появились еще в 2000 году [11, 12]. Таким образом, у больных СД действие инкретинов можно восстановить путем введения высокоселективных ингибиторов ДПП-4, наиболее изученным среди которых являются вилдаглиптин (Галвус), ситаглиптин и саксаглиптин. Сравнение основных представителей ингибиторов ДПП-4 дано в табл. 1.

Механизм действия ингибиторов ДПП-4 максимально приближен к есте-

Таблица 1

Сравнение ингибиторов ДПП-4

Название препарата	Метаболизм и выведение	Накопление в почках или печени	Коррекция дозы при ХПН	Параметры связывания с ДПП-4
Вилдаглиптин	Гидролиз 78%, выводится почками 22%	Нет	Не требуется	Субстрат для ДПП-4, селективный, пролонгированный ингибитор
Ситаглиптин	Распадается и выводится с почками > 90%	Да	25 или 50 мг/сутки в зависимости от тяжести ХПН	Ингибитор короткого действия
Саксаглиптин	Частично выводится почками	Нет данных	2,5 или 5 мг/сутки в зависимости от тяжести ХПН	Субстрат для ДПП-4 Ki = 0,6 нМ

Таблица 2

Сравнение кардиометаболических эффектов ингибиторов ДПП-4

Название препарата	Артериальное давление	Липиды и холестерин	Масса тела и ожирение
Вилдаглиптин	Снижение САД и ДАД	Снижение постпрандиальной липидемии	Небольшое снижение (до 1 кг)
Ситаглиптин	Нет данных	Нет данных	Нейтральная динамика или небольшое снижение (до 1 кг)
Саксаглиптин	Не снижает АД, есть данные о повышении АД в комбинации с метформином	Нет данных	Нейтральная динамика или небольшое снижение (до 1 кг)

ственным процессам, происходящим в здоровом человеческом организме. Под их действием происходит уменьшение частоты защитных перекусов, которые пациенты употребляют во избежание гипогликемий, уменьшение всасывания жира из кишечника, повышение расхода энергии, а также повышение окисления

липидов во время приема пищи [13]. Кроме того, при СД в результате повышенного апоптоза бета-клетки теряют свою массу, что выражается в значительных нарушениях их функций, основной из которых является синтез инсулина. Физиологичное действие данной группы препаратов поддерживает жизнеспособ-

ность бета-клеток поджелудочной железы, увеличивает их массу на 75% и на 65% уменьшает апоптоз [14]. Наиболее других ингибиторов ДПП-4 изучен вилдаглиптин [15]. В зарубежной и отечественной литературе имеются многочисленные работы, посвященные эффективности и безопасности вилдаглиптина и его комбинации с метформином (Галвус Мет) у пациентов с избыточным весом [16], пожилого возраста [17], а также у больных сердечно-сосудистой патологией [18]. Сердечно-сосудистые эффекты вилдаглиптина сводятся к уменьшению ремоделирования миокарда, улучшению функции эндотелия, снижению атерогенных фракций липопротеидов, снижению артериального давления (АД), уменьшению симптомов недостаточности кровообращения, защите миокарда от ишемии, а также к функциональному восстановлению миокарда после ишемии и увеличению числа рецепторов к инсулину в кардиомиоцитах [19]. Кардиометаболизм ингибиторов ДПП-4 представлен в табл. 2.

Доказательная база кардиальных эффектов вилдаглиптина складывается из исследования Nathewani (2006), в котором автор показал снижение систолического АД (САД) на 4,1 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) — на 2,7 мм рт. ст. под влиянием вилдаглиптина [20]; исследования Bosi (2007) со снижением у 536 пациентов САД на 8,3 мм рт. ст., а ДАД — на 4,5 мм рт. ст. [21]; исследования Matikainen (2006) со снижением уровня триглицеридов [22]; работы Kothny (2008), демонстрирующей снижение общей частоты сердечно-сосудистых явлений по сравнению с плацебо и группой сравнения на 1,15% и 1,29% соответственно [23].

Кроме того, не следует забывать, что более 80% пациентов старшей возрастной группы, госпитализированных в многопрофильные стационары, одновременно сочетают в себе более трех заболеваний, а в единичных случаях на долю одного больного приходится до 8–10 болезней, каждое из которых, посредством своих осложнений, может доставить пациенту с СД массу неприятностей (рис. 2).

В условиях коморбидности весьма распространена полипрагмазия, а комбинировать лекарственные препараты приходится намного чаще. Вилдаглиптин не взаимодействует с основными препаратами, применяемыми в кардиологической практике, среди которых ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), сердечные гликозиды, статины, непрямые антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, антагонисты

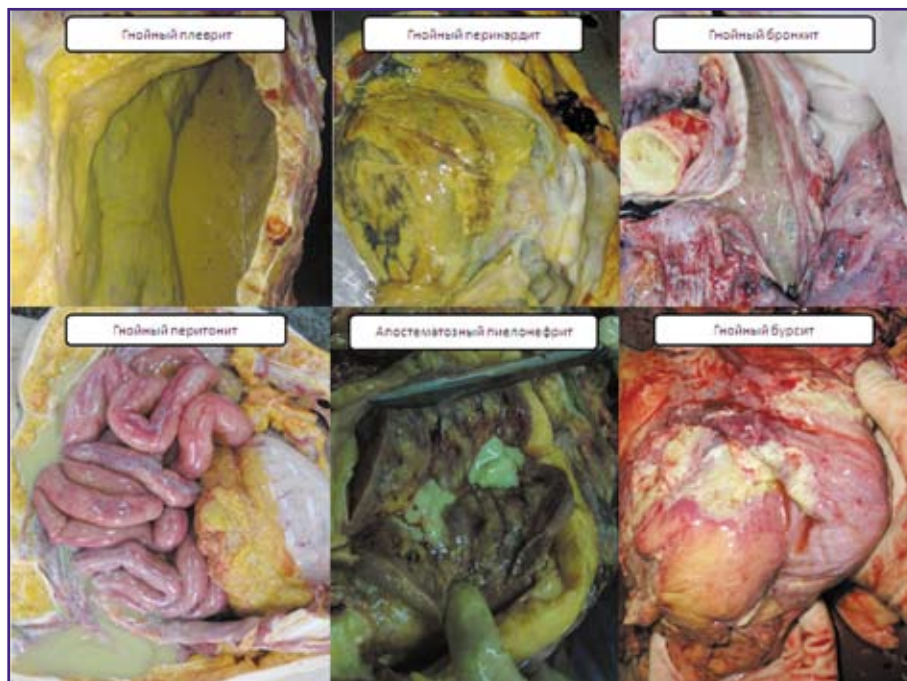


Рис. 2. Органные поражения у коморбидных больных СД

кальция, антиагреганты и сартаны. За все время существования вилдаглиптина клинически значимых случаев взаимодействия его с указанными препаратами отмечено не было [24, 25].

Таким образом, терапия вилдаглиптином должна быть назначена пациентам, не достигшим гликемического контроля на монотерапии инсулином или метформином; с непереносимостью и противопоказаниями к назначению бигуанидов; с рецидивирующими гипогликемиями и ожирением; а также с коморбидной сосудистой патологией и низким комплаенсом.

С целью определения эффективности и безопасности вилдаглиптина в лечении коморбидных больных СД, авторами было проведено клиническое когортное исследование в амбулаторных условиях. В работу были включены 30 пациентов с СД, получавших инсулинотерапию в средней дозе $35,65 \pm 10,6$ ЕД в сутки. Диагноз СД, его тип и степень тяжести устанавливали в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (1999). В исследование включали коморбидных пациентов с индексом массы тела (ИМТ) от 25 до 45 кг/м^2 , абдоминальным ожирением (превышение коэффициента ожирения, соответствующего 0,85 у женщин и 1,0 у мужчин) и концентрацией гликированного гемоглобина от 7% до 9%.

В исследование не вошли больные СД 1-го типа, пациенты с повышенной чувствительностью к компонентам вилдаглиптина, пациенты со злокачественными новообразованиями, а также больные тяжелой хронической почечной и печеночной недостаточностью.

У всех пациентов исходно и через 12 недель терапии вилдаглиптином проводили общеклинический осмотр, антропометрическое обследование (рост, вес, окружность талии (ОТ), ИМТ, коэффи-

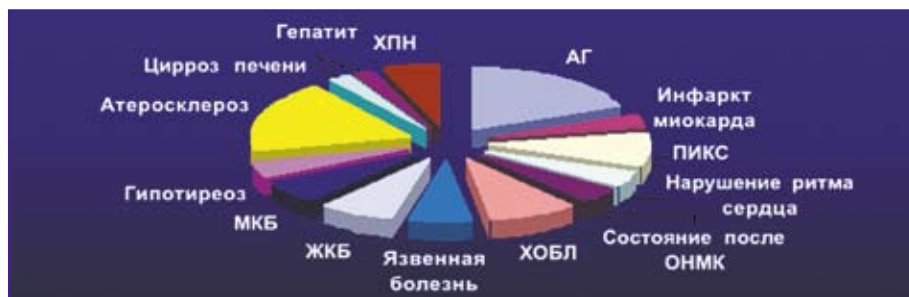


Рис. 3. Спектр сопутствующей патологии у пациентов с СД 2-го типа

циент ожирения (КО)). КО как отношение ОТ к окружности бедер (ОБ). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле. Всем больным был выполнен биохимический анализ крови (общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинин), а также была определена концентрация гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы натощак. Кроме того, в комплексное обследование коморбидных пациентов вошли суточное мониторирование артериального давления (СМАД), электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), холтеровское мониторирование, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и забрюшинного пространства, а также определение эндотелиальной функции с помощью прибора Endo-PAT2000.

После предварительного обследования пациентам в дополнение к плановой инсулинотерапии назначали вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в сутки. Терапию, назначенную по поводу сопутствующей патологии, в ходе исследования не изменяли.

У всех пациентов имело место ожирение разной степени выраженно-

сти. Средняя масса тела составляла $85,74 \pm 14,6$ кг, ИМТ $32,11 \pm 3,64 \text{ кг/м}^2$ и КО $1,0 \pm 0,08$. Соотношение мужчин и женщин в группе составило 7 и 23, а их средний возраст $63,37 \pm 7,0$ лет и $66,24 \pm 5,1$ года соответственно. В структуре сопутствующей патологии обследуемых пациентов преобладала артериальная гипертензия (87%), ишемическая болезнь сердца (64%), ХПН (13%), хроническая обструктивная болезнь легких (12%), желчно-каменная болезнь (10%) и язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (9%) (рис. 3).

На фоне терапии вилдаглиптином авторы наблюдали снижение уровня постпрандиальной глюкозы на 15,8% (с $10,08 \pm 1,83$ ммоль/л до $8,49 \pm 1,25$ ммоль/л) ($p < 0,05$) и уровня глюкозы натощак — на 20,1% (с $7,21 \pm 1,31$ ммоль/л до $5,76 \pm 1,53$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Доза вводимого инсулина снизилась с $33,8 \pm 8,15$ ЕД/сутки до $26,4 \pm 5,69$ ЕД/сутки. Важным преимуществом терапии являлось то, что достижение целевых значений гликемии не сопровождалось увеличением массы тела. Через 12 недель на фоне применения вилдаглиптина масса тела снизилась на 6,2% (с $85,7 \pm 14,6$ кг до $80,4 \pm 11,8$ кг) ($p < 0,05$). Окружность талии уменьшилась на 5,3% (с $109,2 \pm 11,2$ см до $103,4 \pm 12,3$ см) ($p < 0,05$) (рис. 4).

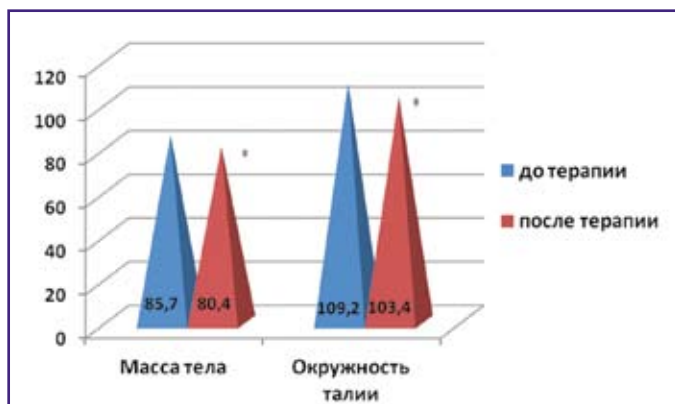


Рис. 4. Динамика массы тела и окружности талии на фоне терапии вилдаглиптином



Рис. 5. Динамика концентрации гликированного гемоглобина на фоне вилдаглиптина

Кроме того, после 12-недельного лечения вилдаглиптином авторы отметили у исследуемых пациентов снижение уровня ОХС на 11,4% (с $6,07 \pm 1,71$ ммоль/л до $5,38 \pm 1,48$ ммоль/л) ($p < 0,05$), ЛПНП на 11,8% (с $3,56 \pm 0,88$ ммоль/л до $3,14 \pm 0,84$ ммоль/л) ($p < 0,05$), ТГ на 20,6% (с $2,14 \pm 0,52$ ммоль/л до $1,7 \pm 0,42$ ммоль/л) ($p < 0,05$).

На момент включения в программу исследования пациентов их уровень HbA_{1c} в среднем составлял $7,92 \pm 0,57\%$. При этом 63% больных имели HbA_{1c} от 7% до 8%, а 33% пациентов — от 8% до 9%. В целом добавление вилдаглиптина к инсулину в течение 12 недель привело к снижению уровня HbA_{1c} на 1,8% в сравнении с исходными значениями (с $7,92 \pm 0,55\%$ до $7,78 \pm 0,56\%$) ($p < 0,05$) (рис. 5).

В ходе исследования у всех пациентов претерпели изменения цифры АД. Так, по данным СМАД было зарегистрировано снижение показателей САД и ДАД в дневные часы: САД на 3,8% (с $142,0 \pm 9,3$ мм рт. ст. до $136,6 \pm 5,3$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$) и ДАД на 6,1% (с $87,6 \pm 5,5$ мм рт. ст. до $82,3 \pm 5,3$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$). В ночные часы САД снизилось на 6,9% (с $129,5 \pm 7,3$ мм рт. ст. до $120,5 \pm 3,21$ мм рт. ст.) ($p < 0,001$), а ДАД — на 7,4% (с $78,1 \pm 3,5$ мм рт. ст. до $72,3 \pm 5,5$ мм рт. ст.) ($p < 0,01$). На фоне лечения вилдаглиптином существенных изменений функционального состояния эндотелия отмечено не было ($p > 0,01$).

Применение вилдаглиптина не влияло на общее количество зарегистрированных нарушений ритма сердца. В целом у исследуемых пациентов в течение двенадцати недель терапии вилдаглиптином по данным биохимических показателей и клинической картины эпизодов гипогликемии не наблюдалось, лишь у одного из тридцати пациентов (3%) по истечении семи недель терапии был зафиксирован эпизод гипогликемии до 2,8 ммоль/л. Кроме того, у одного пациента (3%) был трехдневный эпизод диареи с последующей нормализацией стула, без отмены препарата.

Результаты данного исследования не противоречат материалам, полученным Fonseca (2006), который в группе, состоявшей из 256 больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (исходно уровень гликированного гемоглобина составлял 8,4%), в течение 24 недель изучал эффективность добавления вилдаглиптина (50 мг в сутки) к инсулину (средняя суточная доза составляла 82 ЕД). Важно отметить, что на протяжении периода исследования режим инсулинотерапии у пациентов не менялся. К концу наблюдения значения уровня

гликированного гемоглобина в основной группе снизились на 0,5%, а в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) — всего на 0,2%. При этом у больных в возрасте старше 65 лет комбинация инсулина с вилдаглиптином способствовала уменьшению уровня гликированного гемоглобина на 0,7%, в то время как в контрольной группе статистически значимой разницы по возрасту отмечено не было.

Таким образом, в проведенном авторами исследовании вилдаглиптин показал высокую эффективность в компенсации углеводного и липидного обмена, а также хороший профиль безопасности. Прием препарата приводил к снижению массы тела, не повышая сердечно-сосудистый риск и не изменяя биохимические параметры. На основании выполненной работы можно заключить, что внедрение в широкую клиническую практику новой группы пероральных сахароснижающих препаратов — ингибиторов ДПП-4 весьма перспективно для лечения коморбидных пожилых больных СД. ■

Литература

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение. Практическое руководство для врачей. М., 2011.
2. Аметов А. С., Карпова Е. В. Инкретиномиметики — новый этап в лечении сахарного диабета 2-го типа // РМЖ. Эндокринология. 2010, № 23, с. 1410–1415.
3. Drucken D. J., Nauck M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // Lancet. 2006, Vol. 368, p. 1696–1605.
4. Романцова Т. И. Ингибитор дипептидилпептидазы — 4-ситаглиптин: новые возможности терапии сахарного диабета 2-го типа // Ожирение и метаболизм. 2006, 4 (9).
5. Maegawa H. Sitagliptin added to ongoing treatment with pioglitazone study up-to 52 weeks in Japanese patients with T2 DM // EASD Poster August. 2008.
6. Fonseca V., DeJager S., Albrecht S. Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2 DM) // Diabetes. 2006; 55 (suppl. 1): A111.
7. Toft-Nielsen M. B. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients // J Clin Endocrinol Metab. 2001, 86: 3717–3723.
8. Vilshol T. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients // Diabetologia. 2002, 45: 1111–1119.
9. Knop F. K. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? // Diabetologia. 2009, 52: 2270–2276.
10. Kieffer T. J. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV // Endocrinology. 1995, 136: 3585–3596.
11. Deacon C. F. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide 1 are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // Diabetes. 1995, 44: 1126–1131.
12. Rothenberg P. Treatment with a DPP-IV inhibitor, NVP-DPP728, increases prandial intact GLP-1 levels and reduces glucose exposure in humans // Diabetes. 2000; 49 (suppl. 1): A39.
13. Rosenstock J. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: double-blind, randomized trial // Diabetes Care. 2007, 30 (2): 217–223.
14. Matikainen N. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. 2006, 49: 2049–2057.
15. Duttaroy A. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta-cell neogenesis and decreases apoptosis // Poster № 572 presented at ADA, 2005.
16. Bosi E. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Diabetes Care. 2007, 30: 890–895.
17. Boschmann M. Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients // J Clin Endocrinol Metab. 2009, 94: 846–852.
18. Nikolaidis L., Mankad S., Sokos G. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion // Circulation. 2004, 109: 962–965.
19. Ban K. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and independent pathways // Circulation. 2008, 117: 2340–2350.
20. Nathewani A. Reduction in blood pressure in patients treated with vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin for type 2 diabetes // ADA. 2006, p. 474.
21. Diess D., Bosi E. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring // Diabetes Care. 2006, 29: 2730–2732.
22. Matikainen N. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. 2006, 49 (9): 2049–2057.
23. Ligueros-Saylan M., Schweizer A., Dickinson S., Kothny W. Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis // EASD. 2009, Poster presentation.
24. He Y-L. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects // Curr Med Res Opin. 2007, 23: 1131–1138.
25. Ayalasomayajula S. P., Dole K. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects // Curr Med Res Opin. 2007, 23 (12): 2913–2920.

Сравнительная характеристика непрерывной гликемической кривой у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

А. В. Древаль, доктор медицинских наук, профессор

Ю. А. Ковалева, кандидат медицинских наук

Е. Г. Старостина, доктор медицинских наук, профессор

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет, непрерывное мониторирование гликемии, вариабельность, максимальная амплитуда гликемии, максимальная скорость изменения гликемии, постпрандиальная гликемия.

Введение в практику методики непрерывного мониторирования гликемии (НМГ) [1–6] поставило задачу определения параметров, наиболее полно характеризующих полученную гликемическую кривую, в частности отражающих лабильность гликемии [7–11]. В связи с этим нами предложены способы расчета максимальной амплитуды ($A_{\max}$) и максимальной скорости ($V_{\max}$) изменения гликемии у больных сахарным диабетом 1-го (СД 1-го типа) и 2-го типов (СД 2-го типа). Определены временные интервалы, в которые рекомендовано оценивать данные параметры; проанализирована частота максимальной скорости изменения гликемии ($V_{15\max}$) за 15-минутный интервал; отражено влияние на данные параметры назначения сахароснижающей терапии; проведено сравнение возможностей самоконтроля гликемии (СКГ) и НМГ в плане оценки скорости изменений и амплитуды колебаний гликемии. Эти результаты изложены в данной статье.

Материал и методы

В исследование были включены 78 больных СД (28 мужчин и 50 женщин), получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Медиана возраста составила $38,5 (20,0–57)$ лет, средняя длительность заболевания — $12,2 \pm 5,4$ года, 58 из обследованных больных имели СД 1-го типа (20 мужчин, 38 женщин), 20 больных — СД 2-го типа (8 мужчин и 12 женщин).

Средний возраст больных СД 1-го типа равнялся $32,9 \pm 3,1$ года; средняя продолжительность заболевания составила $15,1 \pm 2,8$ года; средняя суточная доза инсулина — $40,1 \pm 3,8$ ед, средний уровень HbA_{1c} — $9,4 \pm 0,6\%$ (норма $4,4–6,9\%$).

Средний возраст больных СД 2-го типа составил $54,3 \pm 7$ лет ($42–68$ лет). Диагноз СД 2-го типа установлен в среднем в $53,6 \pm 6,7$ года. Средняя длительность заболевания — $8,8 \pm 12,6$ мес. Все они исходно находились на монотерапии диетой. В качестве ПССП был назначен гликлазид по 30 мг в день перед завтраком с дальнейшей

титрацией дозы до целевых значений гликемии натощак $4,4–6,1$ ммоль/л.

Уровень глюкозы в плазме определяли на биохимическом анализаторе Hitachi 912, Hoffman-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария–Германия.

Определение HbA_{1c} проводили в биохимической лаборатории ГУ МОНИКИ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на анализаторе DS5 Glycomat (фирма Drew Scientific, Нидерланды).

Всем больным до начала и в конце исследования было проведено НМГ в течение 2–3 суток. В качестве монитора и накопителя показателей гликемии в процессе исследования использовался прибор Medtronic MiniMed НМГ System Gold, данные с которого переносили в компьютерную программу Excel с помощью специальной программы Minimed Solution Software.

Постпрандиальную гликемию оценивали после двух основных приемов пищи — второго завтрака и обеда (с 11:45 до 14:45) и ужина (с 17:45 до 20:45). Отдельно рассматривали гликемию в ночное время. В выбранных временных интервалах оценивали максимальную амплитуду ($A_{\max}$) и максимальную скорость ($V_{\max}$) изменения гликемии по результатам НМГ, частоту максимальной скорости изменения гликемии за 15-минутный интервал, с построением соответствующих гистограмм.

Статистическая обработка

Количественные переменные обрабатывали методами описательной статистики; они представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Сравнение количественных переменных в двух независимых группах при нормальном типе распределения проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае другого распределения использовали критерий Манна–Уитни. За уровень статистической значимости принимали значение 0,05. Анализ проводили с использованием компьютерного статистического пакета SPSS 13.0.

Результаты и обсуждение

Средний уровень гликемии

До коррекции терапии средний уровень гликемии у больных СД 1-го типа был сопоставим в любое время суток со средним уровнем гликемии у больных СД 2-го

Таблица 1

Средние значения гликемии ($\pm$ CO) у больных СД 1-го типа и СД 2-го типа в разное время суток

Время	Средний уровень гликемии (ммоль/л)			
	СД 2-го типа		СД 1-типа	
	До лечения	Через 3 месяца после начала лечения	До коррекции дозы	После коррекции дозы
День: 11:45–14:45	9,1 $\pm$ 0,6	6,5 $\pm$ 0,4*	5,1 $\pm$ 1,8	8,0 $\pm$ 3,7
Вечер: 17:45–20:45	9,2 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 0,4*	7,1 $\pm$ 2,2	6,20 $\pm$ 2,0
Ночь: 0:00–6:59	7,8 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,1*	8,2 $\pm$ 3,7	8,5 $\pm$ 3,6

* $p < 0,001$.

типа (табл. 1), однако, как видно из величины стандартного отклонения, колебания гликемии у больных СД 1-го типа были существенно больше, чем у больных СД 2-го типа.

Через 3 месяца лечения гликлазидом средний уровень гликемии у больных СД 2-го типа во всех исследованных интервалах значимо снизился ($p < 0,001$ для сравнения до и после начала лечения), что отражает положительный эффект назначенного лечения, причем в течение всего дня, вечером и ночью. При этом при СД 2-го типа среднее значение гликемии днем (11:45–14:45) и вечером (17:45 до 20:45) были значимо выше, чем ночью (0:00 до 6:59) ($p < 0,005$), причем как до лечения, так и через 3 месяца после его начала. Эти различия отражают естественное влияние приемов пищи на уровень гликемии. Вместе с тем, если до лечения не было значимой разницы между средней гликемией днем и вечером, то на фоне лечения гликлазидом эта разница появилась ($p < 0,05$), что отражает наиболее выраженный сахароснижающий эффект гликлазида, который приходится на середину продолжительности его действия.

У больных СД 1-го типа в динамике существенных изменений гликемии не наблюдалось. Однако, как видно из данных табл. 1, в дневные часы наблюдалась тенденция к повышению, а в вечерние — тенденция к снижению гликемии, не достигшая статистической значимости из-за большого разброса данных. Кроме того, полученные данные могут отражать большие проблемы в коррекции сахароснижающей терапии у больных СД 1-го типа, чем СД 2-го типа.

Таким образом, разделение непрерывной гликемической кривой на три интервала «день», «вечер» и «ночь» позволяет выявить особенности влияния пищевой нагрузки на гликемию и, с этой точки зрения, может рассматриваться как один из методов оценки постприандиальной гликемии (ППГ).

Амплитуда гликемии

Результаты сопоставительного изучения амплитуды гликемии на разных отрезках времени (от 15 минут до 1 часа) до и после коррекции терапии (при СД 1-го типа) или до и через 3 месяца после начала лечения (при СД 2-го типа) представлены в табл. 2.

Рассмотрим максимальную амплитуду гликемии ($A_{\max}$), вычисленную в 15-минутных, 30-минутных и 60-минутных интервалах времени. Как видно из табл. 2, по мере увеличения исследуемого отрезка времени несколько растет и амплитуда гликемии, так как при использовании большего временного интервала вероятность получения максимальной амплитуды увеличивается.

Наименьшие значения амплитуды гликемии до назначения лечения при СД 2-го типа и до коррекции лечения при СД 1-го типа наблюдаются в ночные часы. Это вполне объяснимо, так как ночью гликемия изменяется либо под действием инсулина продленного действия (ИПД), без приема пищи, либо под действием ПССП, но тоже без приема пищи, следовательно, больших колебаний гликемии не происходит. Назначение ПССП сопровождается четким уменьшением амплитуды колебаний гликемии $A_{\max}$ днем, вечером и ночью только у больных СД 2-го типа, причем это снижение становится более заметным при увеличении изучаемого отрезка времени, почти достигая статистической значимости при сравнении показателей.

У больных СД 1-го типа $A_{\max}$ в ночное время до и после коррекции инсулинотерапии практически одинакова. В дневное время после коррекции инсулинотерапии амплитуда гликемии имеет тенденцию к увеличению, наиболее заметную при анализе 1-часового интервала времени, а в вечернее время — при анализе 30-минутного отрезка (табл. 2).

Таким образом, при СД 2-го типа 1-часовой интервал времени наиболее информативен для анализа $A_{\max}$, так как

Таблица 2

Показатели максимальной амплитуды и максимальной скорости гликемии у больных СД 1-го типа и СД 2-го типа на отрезках времени 15, 30 и 60 минут

Период времени	Тип СД	Лечение	15 минут		30 минут		60 минут	
			$A_{\max} \pm CO^*$	$V_{\max} \pm CO^*$	$A_{\max} \pm CO^*$	$V_{\max} \pm CO^*$	$A_{\max} \pm CO^*$	$V_{\max} \pm CO^*$
День: 11:45–14:45	СД 1-го типа	До коррекции	0,59 $\pm$ 0,4	0,058 $\pm$ 0,03	1,08 $\pm$ 0,52	0,056 $\pm$ 0,03	1,78 $\pm$ 0,77	0,049 $\pm$ 0,04
		После коррекции	0,83 $\pm$ 0,6	0,074 $\pm$ 0,04	1,37 $\pm$ 0,85	0,075 $\pm$ 0,04	2,19 $\pm$ 1,3	0,111 $\pm$ 0,14
	СД 2-го типа	До лечения	0,62 $\pm$ 0,4	0,054 $\pm$ 0,03	1,11 $\pm$ 0,77	0,051 $\pm$ 0,03	2,19 $\pm$ 1,14	0,047 $\pm$ 0,03
		После лечения	0,51 $\pm$ 0,4	0,041 $\pm$ 0,03	0,87 $\pm$ 0,61	0,038 $\pm$ 0,02	1,71 $\pm$ 1,03	0,037 $\pm$ 0,02
Вечер: 17:45–20:45	СД 1-го типа	До коррекции	0,70 $\pm$ 0,5	0,063 $\pm$ 0,04	1,07 $\pm$ 0,65	0,056 $\pm$ 0,03	2,21 $\pm$ 1,4	0,052 $\pm$ 0,02
		После коррекции	0,71 $\pm$ 0,7	0,059 $\pm$ 0,05	1,30 $\pm$ 1,17	0,070 $\pm$ 0,06	2,17 $\pm$ 2,2	0,066 $\pm$ 0,06
	СД 2-го типа	До лечения	0,61 $\pm$ 0,5	0,054 $\pm$ 0,03	1,11 $\pm$ 0,73	0,054 $\pm$ 0,03	2,31 $\pm$ 1,4	0,054 $\pm$ 0,03
		После лечения	0,41 $\pm$ 0,3	0,034 $\pm$ 0,02	0,76 $\pm$ 0,53	0,033 $\pm$ 0,02	1,425 $\pm$ 0,8	0,033 $\pm$ 0,02
Ночь: 0:00–7:00	СД 1-го типа	До коррекции	0,42 $\pm$ 0,4	0,045 $\pm$ 0,04	0,74 $\pm$ 0,69	0,109 $\pm$ 0,27	1,36 $\pm$ 1,1	0,033 $\pm$ 0,02
		После коррекции	0,37 $\pm$ 0,4	0,038 $\pm$ 0,04	0,69 $\pm$ 0,69	0,071 $\pm$ 0,14	1,26 $\pm$ 1,4	0,032 $\pm$ 0,02
	СД 2-го типа	До лечения	0,28 $\pm$ 0,4	0,025 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,58	0,027 $\pm$ 0,03	0,908 $\pm$ 0,9	0,027 $\pm$ 0,03
		После лечения	0,17 $\pm$ 0,2	0,017 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,19	0,018 $\pm$ 0,02	0,417 $\pm$ 0,2	0,020 $\pm$ 0,03

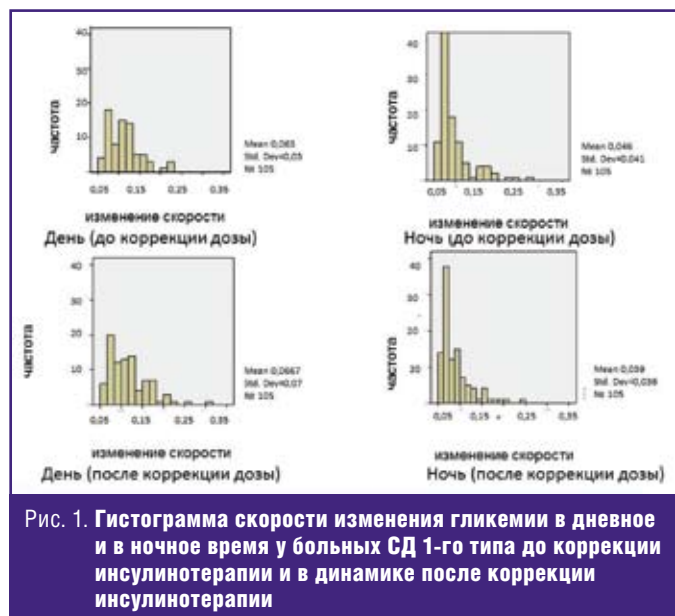


Рис. 1. Гистограмма скорости изменения гликемии в дневное и в ночное время у больных СД 1-го типа до коррекции инсулинотерапии и в динамике после коррекции инсулинотерапии

позволяет увидеть наиболее выраженные различия до/после лечения. У больных СД 1-го типа, вероятно, более показательна $A_{\max}$, рассчитанная в 30-минутных интервалах, где различия в зависимости от коррекции лечения наиболее заметны.

Выявленные отличия динамики амплитуды гликемии у больных СД 1-го типа и СД 2-го типа обусловлены, вероятно, различием фармакодинамики инсулина и ПССП. Увеличение амплитуды колебаний гликемии после модификации инсулинотерапии отражает то обстоятельство, что в условиях стационара чаще всего доза инсулина короткого действия (ИКД) увеличивалась в попытке достижения компенсации. Кроме того, прогнозирование эффекта инсулина

более сложно, в отличие от эффекта ПССП при СД 2-го типа. Возможно, выявленное увеличение амплитуды гликемии при СД 1-го типа отражает недостаточно оптимальную модификацию дозы. Не исключено, что имеет значение тот факт, что у больных СД 1-го типа, как правило, отсутствует остаточная секреция инсулина, сглаживающая колебания гликемии, в то время как при СД 2-го типа такая остаточная секреция есть, и именно она стимулируется приемом ПССП, что и ведет к уменьшению гликемии после лечения.

Кроме того, при дальнейшем анализе данных по амплитуде гликемии на протяжении 180 минут (3 часов) (в таблице и на рисунке не представлено) оказалось, что в ночное время $A_{\max}$ продолжает нарастать, особенно если за исходную точку отсчета брать 00 часов. Это может быть обусловлено тем, что, ввиду отсутствия поступления глюкозы извне, продукции глюкозы печенью обычно оказывается недостаточно, чтобы поддерживать гликемию на постоянно повышенном уровне. С другой стороны, это также может быть следствием недостаточно оптимально подобранной ночной/вечерней дозы инсулина или ПССП.

Таким образом, оценка амплитуды гликемии по результатам НМГ дает дополнительную информацию о состоянии углеводного обмена у больных СД и позволяет выявить различия в особенностях суточной динамики гликемии при СД 1-го типа и СД 2-го типа.

Скорость изменения гликемии

Скорость изменения гликемии по результатам НМГ оценивали по 15-, 30- и 60-минутным интервалам (табл. 2). Как видно из указанных таблиц и рисунка, также, как и $A_{\max}$ колебаний гликемии, у больных СД 2-го типа после лечения ПССП скорость изменения гликемии имела отчетливую тенденцию к снижению, практически одинаковую вне зависимости от времени суток и протяженности изучаемого отрезка времени (15, 30 минут или 1 час).

При СД 1-го типа абсолютное значение скорости изменения гликемии во всех случаях заметно выше, чем при СД 2-го типа, особенно когда она рассчитывается в получасовых интервалах. Это, очевидно, связано с тем, что колебания гликемии после введения ИКД существенно более выражены, чем после приема ПССП.

Еще одной отличительной особенностью больных СД 1-го типа является то, что у них после коррекции инсулинотерапии, напротив, отмечалось увеличение скорости изменения гликемии, особенно в дневное и вечернее время при расчете в интервалах времени 30 минут и 1 час.

Это можно объяснить тем, что пероральная сахароснижающая терапия при СД 2-го типа обычно не сопровождается резкими колебаниями гликемии, так как ее получают больные, имеющие остаточную секрецию инсулина, которая сглаживает эти колебания. У больных СД 1-го типа коррекция дозы ИКД (обычно увеличение) ведет к значительным колебаниям гликемии, особенно в дневные часы.

Гистограмма частоты максимальной скорости изменения гликемии за 15-минутный интервал ($V15_{\max}$) показывает (рис. 1 и 2), что разброс максимальной скорости в ночное время меньше, чем в дневное, как при СД 1-го типа, так и при СД 2-го типа. Об этом свидетельствует более заостренная форма гистограммы в ночное время в сравнении с дневным. С другой стороны, днем среднее значение $V15_{\max}$ выше, чем ночью. Это отражает большую максимальную скорость изменения гликемии в дневные часы, по сравнению с ночными, что связано с влиянием дневного приема пищи, име-

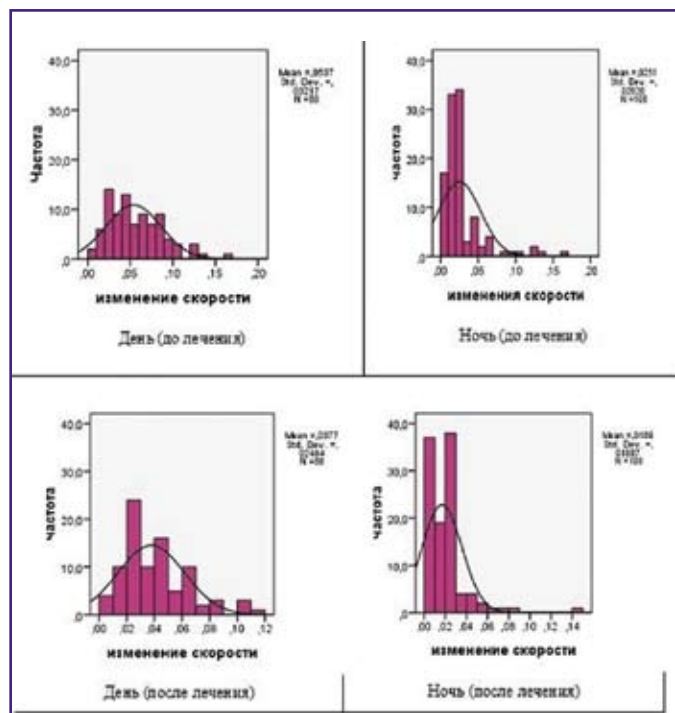
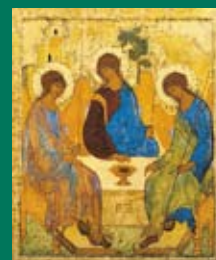


Рис. 2. Гистограмма скорости изменения гликемии в дневное (с 11:45 до 14:45 и с 17:45 до 20:45) и в ночное время до лечения и через 3 месяца после начала лечения гликлазидом



XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



23 - 27 АПРЕЛЯ 2012 ГОДА • МОСКВА

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия наук
Российская академия медицинских наук
Российская медицинская академия последидипломного образования
Фонд «Здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Реформирование здравоохранения. Основные вопросы
- Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным
- Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Медикаментозная терапия неотложных состояний
- Вопросы восстановительной медицины
- Персонализированная медицина и лечение редких болезней
- Генетические аспекты болезней человека
- Биомедицина
- Современные информационные технологии в системе образования врачей

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология Пульмонология (междисциплинарная Школа)
- Гастроэнтерология;
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология(для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология;
- Гастроэнтерология;
- Клиническая фармакология;
- Внутренние болезни;
- Стоматология;
- Провизор

КОНКУРС НАУЧНЫХ СТУДЕНЧЕСКИХ РАБОТ ПО ТЕМЕ: «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека ».

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ НАЧАЛО ОКОНЧАНИЕ

Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 11	30. 12. 11
Тезисы	01. 09. 11	15. 12. 11
Конкурсные работы	01. 09. 11	20. 01. 12
Регистрационные карты	01. 09. 11	13. 04. 12
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 11	16. 03. 12

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа),
(495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы),
reg@medlife.ru (регистрационные карты),
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы),
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

ющей разный состав, разную скорость всасывания и разное влияние на ППГ. Приближение частоты $V_{15\max}$ к нулевым значениям на гистограмме в ночное время отражает тенденцию системы регулирования гликемии к более стабильным показателям, чем в дневные часы.

Назначение ПССП при СД 2-го типа привело к снижению $V_{15\max}$ и в дневное, и в ночное время и не повлияло на отличительные особенности гистограммы $V_{15\max}$ в дневные и ночные часы, наблюдавшиеся до лечения (рис. 2). Вместе с тем разброс значений вокруг среднего значения заметно уменьшился.

Таким образом, при СД 2-го типа назначенное лечение не только ведет к снижению максимальной скорости изменения гликемии, но и уменьшает ее вариабельность, а при СД 1-го типа исследование гликемии в динамике показывает, что без специальных мер, направленных на коррекцию углеводного обмена, характер гликемической кривой принципиально не меняется.

СКГ и непрерывное мониторирование гликемии

Для сравнения возможностей СКГ и НМГ в плане оценки скорости изменений и амплитуды колебаний гликемии нами были произведены соответствующие расчеты либо по конечным точкам временных интервалов (аналогичны точкам СКГ), либо с учетом всей совокупности точек НМГ за этот же интервал времени (табл. 3 и 4).

Из табл. 3 видно, что с увеличением интервала наблюдения максимальная скорость изменения гликемии ($V_{\max}$) значительно не меняется ни в дневное, ни в ночное время; следовательно, она более или менее адекватно может быть рассчитана по любому интервалу наблюдения в пределах 180 минут. Вместе с тем если скорость изменения гликемии рассчитывать не исходя из максимальной амплитуды гликемии ($A_{\max}$),

а по крайним точкам интервала исследований, совпадающим с точками проведения СКГ, то можно получить ложные представления о скорости изменения гликемии. В этом случае с увеличением интервала наблюдений скорость изменения гликемии падает (табл. 3 и 4). Это связано с тем, что разница между значениями в крайних точках интервала не является максимальной для этого интервала и потому, с увеличением времени наблюдения (с 15 до 180 минут в нашем случае), расчетная скорость падает за счет значительного роста знаменателя в формуле расчета скорости. В результате по данным СКГ нельзя получить адекватного представления о скорости изменения гликемии, в отличие от результатов НМГ.

Как и следовало ожидать, скорость изменения гликемии, рассчитанная по данным НМГ, оказывается обычно значимо выше, чем рассчитанная по данным СКГ, при обоих типах СД (табл. 3 и 4). Поскольку при СКГ расчет амплитуды гликемии и скорости изменения гликемии может проводиться только по конечным точкам интервала наблюдения, то $A_{\max}$ и $V_{\max}$, рассчитанные по экстремальным значениям гликемии в интервале исследования НМГ, представляют собой принципиально новые параметры углеводного обмена. В связи с этим полученные ранее представления о вариабельности гликемии по данным СКГ на сегодня должны быть пересмотрены.

Выводы

1. Разделение непрерывной гликемической кривой на три интервала «день», «вечер» и «ночь» позволяет выявить особенности влияния пищевой нагрузки на гликемию и, с этой точки зрения, может рассматриваться как один из методов оценки постпрандиальной гликемии.
2. Анализ максимальной амплитуды изменения гликемии при СД 2-го типа наиболее информативен в 60-минут-

Таблица 3

Сравнение скорости изменения гликемии, рассчитанной по конечным точкам временных интервалов и с учетом разницы между максимальным и минимальным значениями гликемии при СД 2-го типа

Расчет скорости изменения гликемии		15 минут		30 минут		60 минут		180 минут	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Утро	КТ	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,001
	ММ	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,03	0,05 ± 0,02
	P	0,009	0,044	0,005	0,002	0,002	0,006	0,115	0,04
День	КТ	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,001	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,001
	ММ	0,05 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,03 ± 0,002	0,05 ± 0,03	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,03	0,03 ± 0,02
	P	0,058	0,035	0,021	0,108	0,046	0,056	0,106	0,03
Ночь	КТ	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,002	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,003	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,002	0,003 ± 0,001
	ММ	0,025 ± 0,01	0,017 ± 0,01	0,027 ± 0,02	0,018 ± 0,01	0,027 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,04 ± 0,06	0,007 ± 0,001
	P	0,058	0,025	0,112	0,092	0,094	0,103	0,293	0,035

КТ — расчет скорости по уровню гликемии в конечных точках интервала наблюдения; ММ — расчет скорости по амплитуде гликемии (разница между минимальным и максимальным значением).

Таблица 4

Сравнение скорости (V) и амплитуды (A) изменения гликемии, рассчитанной по конечным точкам трехчасовых интервалов, и максимальной скорости изменения гликемии в трехчасовом интервале при СД 1-го типа и СД 2-го типа

Время суток	Лечение/коррекция	СД 1-го типа				СД 2-го типа		
		$A_{\max}$	A	$V_{\max}$	V	$A_{\max}$	$V_{\max}$	V
Утро	До	0,59 ± 0,35	2,76 ± 1,304	0,057 ± 0,033	0,015 ± 0,007	2,19 ± 1,14	0,047 ± 0,025	0,013 ± 0,01
	После	0,83 ± 0,58	1,74 ± 1,306	0,074 ± 0,0408	0,009 ± 0,007	1,71 ± 1,03	0,037 ± 0,024	0,01 ± 0,001
День	До	0,70 ± 0,50	1,74 ± 1,059	0,062 ± 0,042	0,009 ± 0,005	2,31 ± 1,39	0,054 ± 0,028	0,006 ± 0,001
	После	0,71 ± 0,66	1,26 ± 0,835	0,059 ± 0,053	0,007 ± 0,004	1,43 ± 0,79	0,033 ± 0,018	0,006 ± 0,001
Ночь	До	0,42 ± 0,44	3,04 ± 2,419	0,044 ± 0,041	0,011 ± 0,0117	0,91 ± 0,99	0,027 ± 0,032	0,007 ± 0,002
	После	0,37 ± 0,43	1,80 ± 2,111	0,037 ± 0,035	0,0024 ± 0,002	0,42 ± 0,23	0,020 ± 0,031	0,003 ± 0,001

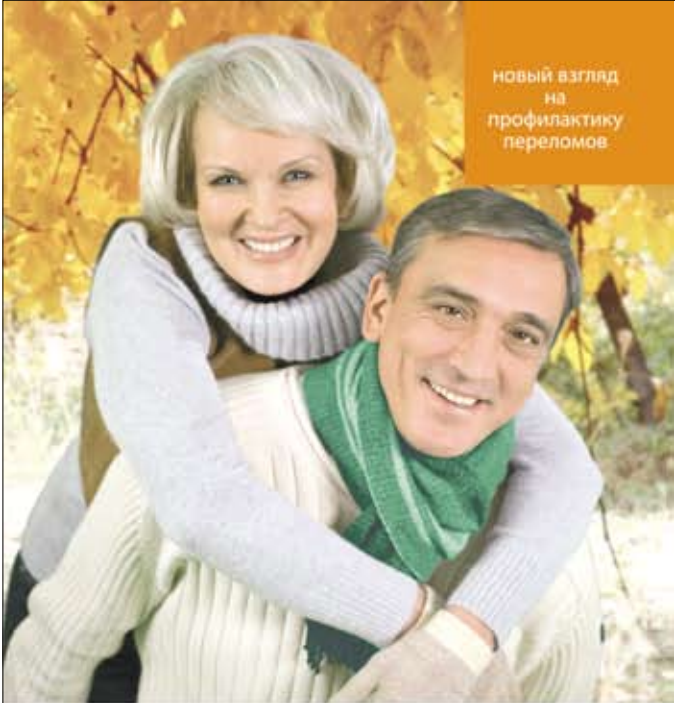
ном интервале, а при СД 1-го типа — в 30-минутном. Максимальная скорость изменения гликемии может быть адекватно рассчитана по любому интервалу времени в пределах 180 минут.

3. Отличия параметров, отражающих вариабельность гликемии при СД 1-го типа и СД 2-го типа, связаны с различием фармакодинамики инсулина и ПССП, а также с отсутствием остаточной секреции инсулина при СД 1-го типа, нивелирующей колебания гликемии на фоне лечения при СД 2-го типа.
4. По данным самоконтроля нельзя получить адекватного представления о скорости изменения гликемии, поскольку расчет амплитуды и скорости изменения гликемии может проводиться только по конечным точкам интервала наблюдения, которые существенно отличаются от этих же параметров, вычисляемых по экстремальным значениями непрерывной гликемической кривой как при СД 1-го типа, так и при СД 2-го типа. ■

Литература

1. Голухова Е. З., Чеботарева Г. Е., Магомедова Н. М. Возможности использования системы непрерывного мониторинга глюкозы в периоперационном периоде у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа, оперируемых в условиях искусственного кровообращения: Тез. докл. Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов — Института кардиохирургии им. В. И. Бураковского Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Российской академии медицинских наук, 2007.
2. Древаль А. В., Ковачев Б. П., Мисникова И. В., Ковалева Ю. А., Древаль О. А. Исследование новых возможностей в оценке контроля гликемии у больных СД2 типа // Проблемы эндокринологии. 2009.
3. McCall A. L., Cox D. J., Crean J., Gloster M., Kovatchev B. P. A Novel Analytical Method for Assessing Glucose Variability: Using CGMS in Type 1 Diabetes Mellitus // Diabetes Technol. Ther. 2006. Vol. 8. № 6. P. 644–653.
4. Valgimigli F., Morandi S., Sanesi A., Ricci F., Moscone D. Glucomenoday a new generation device for continuous glucose monitoring // Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Athens, Greece, February 25–28, 2009 Abstract № 313.
5. Vieira A., Barros L., Baptista C., Santos J., Martinho M., Fagulha A., Carrilho F., Carvalho M. // Importance of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes «Well controlled», Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Athens, Greece, February 25–28, 2009, Abstract № 316.
6. Weinstein A., Herzenstein O., Gabis E., Karasik A., Singer P. // Non-invasive continuous glucose monitoring diabetic and critically ill patients, Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Athens, Greece, February 25–28, 2009, Abstract № 324.
7. Hill N. R., Oliver N. S., Choudhary P., Levy J. C., Hindmarsh P., Matthews D. R. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups // Diabetes Technol Ther. 2011, Sep; 13 (9): 921–928.
8. Kovatchev B. P., Cox D., Otto E., Gonder-Frederick L., Clarke W. L. Evaluation of a New Measure of Blood Glucose Variability in Diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 2433–2438.
9. Patrakeeva E., Zalevskaya A., Orlova V., Shlyakhto E. Non-invasive continuous glucose monitoring diabetic and critically ill patients, Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Athens, Greece, February 25–28, 2009, New ways of glucose variability (GV) measurement, Abstract № 304.
10. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control // Diabetes Technol Ther. 2009, Jun; 11, Suppl 1: S55–67.
11. Lu H., Castells S., Hagerty D., Quintos J. B. Study of glucose profiles with continuous glucose monitoring in adolescents with poorly controlled type 2 diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008. Aug. 21 (8). P. 729–736.

новый взгляд
на
профилактику
переломов






ТЕВАБОН®
алендронат + альфакальцитрол

Вместе —
мы
сильны!

Тевабон — уникальная комбинация,
эффективно снижающая риск переломов
за счет повышения прочности костной ткани
и профилактики падений

- ✓ Удобная для пациента упаковка
- ✓ Высокая комплаентность
- ✓ Контроль за непрерывностью терапии
- ✓ Опыт применения данной комбинации у специалистов

ПРОЧНЫЕ КОСТИ



СИЛЬНЫЕ МЫШЦЫ

За дополнительной информацией обращаться:
 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2, бизнес-центр "Конкорд".
 Тел. +7 495 644 22 34, факс +7 495 644 22 35/36.
 E-mail: info@teva.ru, интернет: www.teva.ru

Таблица

Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных*

Железодефицитные состояния Показатель	Предлатентный дефицит железа	Латентный дефицит железа	Манифестный дефицит железа (МДЖ) легкой степени	
			Клинические варианты	
			Типичный	Атипичный
Клинические признаки анемического и сидеропенического синдромов	Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Наличие заболеваний, сопровождающихся воспалением *	Нет или есть	Нет или есть	Нет или есть	Есть
Морфологические изменения RBC (гипохромия, анизохромия, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз)	Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Изменения эритроцитарных индексов: MCV < 80 фл; MCH < 27 пг; MCNC < 30 г/дл; RDW > 14,5%	Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Гемоглобин, Hb г/л	122–126	110–120	90–110	90–110
Эритроциты, RBC × 10 ¹² /л	3,9–4,2	3,7–3,85	3,3–3,7	3,3–3,7
Гематокрит, Ht %	37,5–40	35–37	30,5–35	30,5–35
Ферритин сыворотки, СФ мкг/л	30–50	20–30	≤ 20	> 20
Коэффициент насыщения трансферрина железом, КНТ %	≥ 16	≥ 16	< 16	1-я стадия ≥ 16 2-я стадия < 16
Железо сыворотки, СЖ, мкмоль/л	≥ 13	≥ 13	< 12,5	1-я стадия ≥ 13 2-я стадия < 12,5

*К заболеваниям, сопровождающимся воспалением у беременных с атипичным клиническим вариантом МДЖ, относятся: 1) заболевания почек; 2) инфекционно-воспалительные заболевания: органов дыхания; урогенитальные (хламидиоз, трихомониаз, уреаплазмоз, бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз) и вирусные инфекции (вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит А, В, С); 3) аутоиммунные заболевания; 4) злокачественные новообразования и др. (Коновалова Е. Н., 2008).

* Е. Н. Коновалова, В. А. Бурлев, Р. Г. Шмаков. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц // Лечащий Врач. 2010. № 3.

Таблица

Алгоритм профилактики и лечения беременных и родильниц с железодефицитным состоянием*

Стадия дефицита железа Рекомендуемые мероприятия	Отсутствие дефицита железа (ДЖ)	Предлатентный дефицит железа (ПДЖ)	Латентный дефицит железа (ЛДЖ)	МДЖ легкой степени	МДЖ средней степени	МДЖ тяжелой степени
Цель мероприятий на первом этапе	Профилактика ПДЖ	Лечение ПДЖ = профилактика ЛДЖ	Лечение ЛДЖ = профилактика МДЖ	Лечение МДЖ легкой степени	Лечение МДЖ средней степени	Лечение МДЖ тяжелой степени
Суточная доза препарата железа без учета 1 таблетки/капсулы/день поливитаминов с железом (20–25 мг железа)	1 капсула/табл. поливитаминов с железом	1 капсула ч/з день	1 капсула	2 капсулы	3 капсулы	4 капсулы
Длительность лечения на первом этапе (недели)	Период беременности и лактации	4	6	6–8	3–4	2–3
РЭПО (эпозтин альфа или бета)	Нет	Нет	Нет	*По показаниям	Да	Да
Продолжение лечения с соблюдением последовательности, дозы железа и длительности восполнения ДЖ, как при стадиях 4, 3, 2, 1, 0	–	0	1 0	2 1 0	3 2 1 0	4 3 2 1 0
Общая продолжительность лечения (нед)	Период беременности и лактации	4	10	16–18	19–22	21–24
Клинический анализ крови	1 раз в 4 недели	1 раз в 3 недели	1 раз в 2 недели	1 раз в 2 недели	1 раз в 2 недели	1 раз в 2 недели
Биохимический анализ крови (СЖ, СФ, КНТ)	1 раз в 12 недели	1 раз в 10 недель	1 раз в 8 недель	1 раз в 6 недель	1 раз в 4 недели	1 раз в 4 недели

Показанием к применению парентерально и/или препаратов рекомбинантного эритропоэтина при МДЖ легкой степени тяжести является неэффективность лечения препаратами железа при приеме внутрь.

* Е. Н. Коновалова, В. А. Бурлев, Р. Г. Шмаков. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц // Лечащий Врач. 2010. № 3.

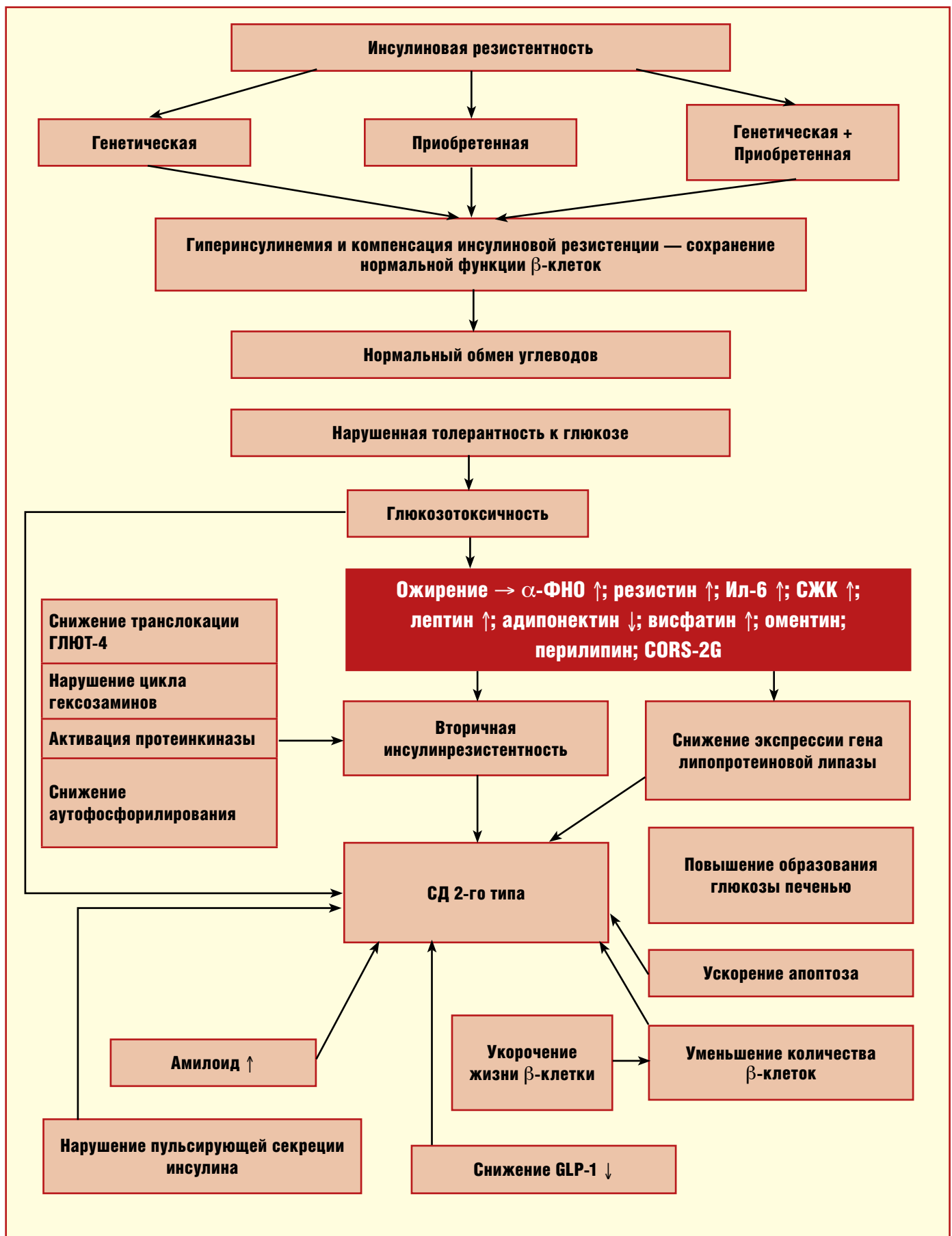


Рис. Механизмы патогенеза СД 2-го типа (М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Лечащий Врач. 2010. № 11.

Метформин и препараты сульфанилмочевины: брак по расчету

Ан. А. Александров, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, сахароснижающие препараты, глимепирид, метформин, Диаглинид.

Одно из последних исследований, специально посвященное оценке смертности больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), леченных комбинированной терапией метформина и различных инсулин-секретагогов, было проведено группой ученых из Университета Флоренции под руководством д-ра Edoardo Mannucci [1].

Давно и хорошо известно то, что комбинация метформина с препаратами сульфанилмочевины является своего рода «золотым» стандартом пероральной сахароснижающей терапии, позволяющей на определенной стадии заболевания достигнуть «целевых» показателей компенсации углеводного обмена у большинства больных СД 2-го типа [2] (рис. 1).

Именно подобная комбинация пероральных средств была рекомендована Американской диабетической ассоциацией (АДА) и Европейским обществом по изучению диабета в 2008 году в качестве второго этапа основного алгоритма лечения больных СД 2-го типа [3]. В 2011 году АДА вновь подтвердила актуальность применения подобного алгоритма.

Вышеупомянутое Флорентийское исследование привлекло внимание медиков своими данными о том, что годовая смертность больных СД 2-го типа значительно и достоверно различается среди групп больных, получавших в комбинации с метформином различные препараты сульфанилмочевины. Достоверно самая высокая смертность была отмечена у больных, получавших метформин и глибенкламид, в 4 раза меньшая смертность при комбинации метформина и гликлазида и в 20 раз меньшая — при комбинации метформина с глимепиридом (рис. 2).

В настоящее время подобного рода выраженные различия в смертности больных СД 2-го типа наиболее часто объясняют различной частотой возникновения гипогликемий при применении метформина в комбинации с отдельными препаратами сульфанилмочевины. То, что применение глибенкламида вызывает значительно более частое развитие гипогликемий, чем применение гликлазида или глимеперида, в настоящее время сомнений не вызывает и подтверждено соответствующими рекомендациями по использованию данных препаратов у больных СД 2-го типа [3].

Правомерность подобного рода объяснения подтверждает и обнаруженный факт достоверно большего количества гипогликемий, развивающихся при одинаковой степени компенсации углеводного обмена у больных СД 2-го типа при использовании комбинации метформина и глибенкламида по сравнению с использованием метформина и глимеперида.

К сожалению, данное объяснение, по-видимому, не может быть адекватно использовано при рассмотрении различий

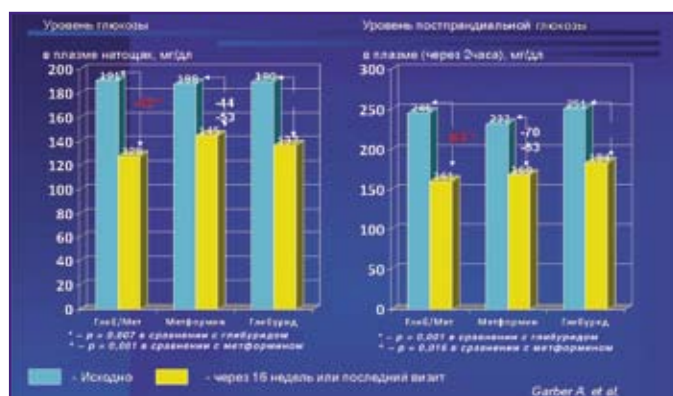


Рис. 1. Изменение уровня гликемии на фоне терапии глибенкламидом и метформином

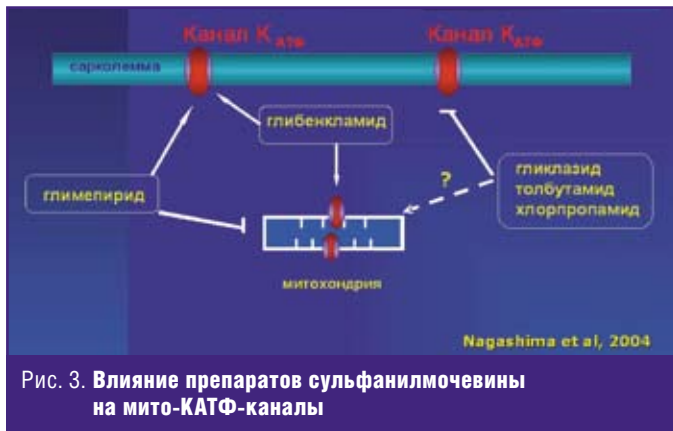


Рис. 2. Годовая смертность больных СД 2-го типа при комбинированной терапии метформином и различного типа инсулин-секретагогами

между смертностью больных СД 2-го типа на комбинации метформина с гликлазидом и метформина с глимепиридом.

По данным Флорентийского регистра смертность этих групп больных различается между собой в 5 раз. В то же время убедительных данных о подобном уровне различий по частоте гипогликемий при применении гликлазида и глимеперида не существует. Более того, в международных документах как тот, так и другой препарат рекомендованы для применения вместо глибенкламида с целью снижения риска развития гипогликемических состояний [3].

В связи с этим стоит напомнить, что препараты сульфанилмочевины различаются между собой и по другим параметрам. В первую очередь, имеется в виду способность этих препаратов влиять на процессы адаптации клеток миокарда к ишемии, к так называемому процессу «прекондиционирования» [4].



Данные о сущности этого процесса накапливались в течение последних 30 лет, и в настоящее время представления о нем несколько отличаются от взглядов, распространенных в начале 90-х годов.

С середины 80-х годов стало известно, что сердечно-сосудистые эффекты препаратов сульфанилмочевины прямо связаны с их воздействием на K_{ATP} -зависимые калиевые каналы в сарколемальных (наружных) мембранах миокардиоцитов [5, 6]. Тогда было высказано предположение, что открытие этих каналов играет важную роль в развитии метаболической адаптации миокарда к транзиторной ишемии. Названный термином «прекондиционирование», этот феномен представляет собой защитный механизм миокарда, который включается во время одного или нескольких коротких эпизодов сублетальной ишемии и предохраняет миокард от повреждения во время последующих периодов снижения поступления кислорода в ткани миокарда.

Все препараты сульфанилмочевины обладают способностью закрывать K_{ATP} -зависимые каналы бета-клеток, вызывая увеличение секреции инсулина из поджелудочной железы. При наличии в своем строении определенных химических групп некоторые препараты сульфанилмочевины могут связываться также и с K_{ATP} -зависимыми каналами клеток сердечно-сосудистой системы, приводя к их закрытию и вызывая неблагоприятные сдвиги в процессах метаболической адаптации миокарда к ишемии [7, 8]. Это объясняло причину ухудшения коронарного прогноза при приеме сульфаниламидов у больных СД 2-го типа с тяжелым течением ишемической болезни сердца (ИБС).

K_{ATP} -каналы на внутренней мембране митохондрий миокарда были открыты в 1992 году, а в последующие годы интенсивно исследовались. Обнаружено, что открытие митохондриальных K_{ATP} -каналов предохраняет сердце от ишемической контрактуры и улучшает его постишемическое функциональное восстановление [9, 10].

В результате полученных данных интерес исследователей механизмов развития «прекондиционирования» переместился с сарколемальных K_{ATP} -каналов на митохондриальные K_{ATP} -каналы. Было установлено, что митохондриальные K_{ATP} -каналы являются важнейшей составной частью сигнальных путей, инициирующих развитие «прекондиционирования».

Таким образом, к 1997 году стало известно, что основную роль в регулировании процесса «прекондиционирования» в миокарде играют митохондриальные (мито- K_{ATP}) каналы, а не сарколемальные, как думали ранее. Было показано, что открытые мито- K_{ATP} -зависимые каналы играют важную кардиопротективную роль в течении всех фаз ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда [11].

В дальнейшем было обнаружено, что глибенкламид блокирует как сарколемальные, так и митохондриальные K_{ATP} -зависимые каналы миокардиоцитов (рис. 3), что вполне объ-

Решение для каждого врача

Дефект секреции инсулина **Инсулино-резистентность**

Выбор препарата с учетом основного звена патогенеза

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ДОЗИРОВОК – ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ
- БОЛЬШОЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА

ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

акрихин

142450 г. Старая Купавна, Московская обл.,
Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7 (495) 702 95 03

www.akrikhin.ru

Реклама

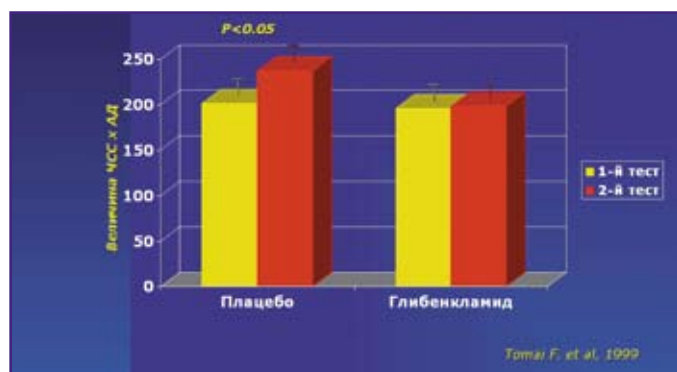


Рис. 4. Влияние глибенкламида на процесс «прекондиционирования»



Рис. 5. Влияние глибенкламида и гликлазида на «прекондиционирование» в кардиомиоцитах человека

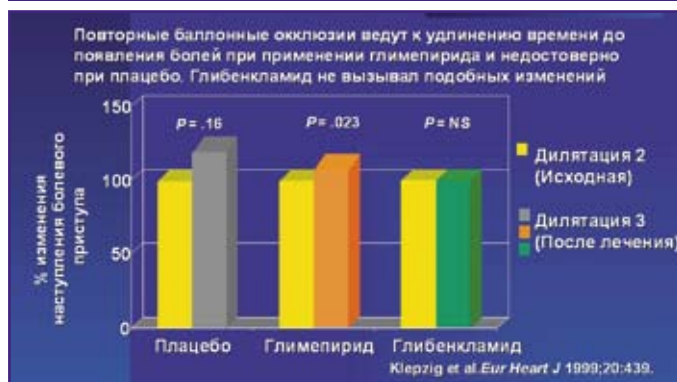


Рис. 6. Влияние глимепирида на процесс «прекондиционирования»

ясняло его негативное воздействие на процессы «прекондиционирования», обнаруженное в клинических условиях (рис. 4).

Данные о влиянии гликлазида на мито- K_{ATP} -зависимые каналы обнаружить пока не удалось, но при экспериментальной оценке его влияния на деятельность кардиомиоцитов человека было показано, что в малых дозах процесс «прекондиционирования» не нарушается, а в больших дозах — блокируется (рис. 5).

Глимепирид оказался единственным препаратом сульфаниламидов, который ни при каких условиях не блокировал мито- K_{ATP} -зависимые каналы и в клинических условиях поддерживал нормальное течение процесса «прекондиционирования» в ишемизированном миокарде (рис. 6) [12–15].

Открытие K_{ATP} -каналов внесло огромный вклад в развитие кардиологии и эндокринологии. Без понимания сущности процессов кардиопротекции невозможна современная кардиохирургия, развитие клинической фармакологии ИБС и недо-

статочности кровообращения. Современная диабетология неотделима от понимания процессов секреции инсулина и действия как традиционных, так и новых сахароснижающих препаратов.

Использование представлений о гипогликемиях и «прекондиционировании» позволяет достаточно адекватно объяснить результаты Флорентийского регистра и придти к заключению о причинах отмеченной наибольшей безопасности комбинации метформина и глимепирида при контроле показателей углеводного обмена у больных СД 2-го типа, страдающих ИБС.

Наличие на аптечном рынке России метформина (Глиформин, «Акрихин»; Глюкофаж, «Никомед»; Сиофор, «Берлин-Хеми»; Метформин-Рихтер, «Гедеон Рихтер» и т. д.) и глимепирида (Амарил, «Санofi-Авентис»; Глемаз, Bago Group; Диамерид, «Акрихин») открывает широкие возможности эффективного и безопасного предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа, страдающих ИБС.

Брак по расчету — это, в первую очередь, рациональный выбор партнера. Социологи утверждают, что это один из самых устойчивых видов брака. С точки зрения общества это самое главное. Конечно, эмоциональная привязанность еще более укрепляет подобный союз. Возможность использования при рациональном лечении препаратов российского производства, пожалуй, сродни чувствам привязанности в браке по расчету. ■

Литература

1. Monami M., Luzzi C., Chiasserini V., Lamanna C., Chiasserini V., Addante F., Desideri C. M., Masotti G., Marchionni N., Mannucci Edoardo. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22: 477.
2. Garber A. J., Donovan Jr. D. S., Bruce S., Park J. S. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes // *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2003; 88: 3598–3604.
3. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care*. 2008; 31: 1–11.
4. Noma A. ATP regulated K-channels in cardiac muscle // *Nature*. 1983; 305: 147–148.
5. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium // *Circulation*. 1986; 74: 1124–1136.
6. Gross G. J., Auchampach J. A. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning on dogs // *Circ. Res*. 1992; 70, 223–233.
7. Auchampach J. A., Grover G. J., Gross G. J. Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist sodium 5-hydroxydecanoate // *Cardiovasc. Res*. 1992; 26, 1054–1062.
8. Garlid K. D., Paucek P., Yarov-Yarovoy V. et al. Cardioprotective effects of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K- channels // *Circ Res*. 1997; 81: 1072–1082.
9. Liu Y., Sato T., O'Rourke B., Marban E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? // *Circulation*. 1998; 97: 2463–2469.
10. Patel D. J., Purcell H., Fox K. M. Cardioprotection by opening of the K_{ATP} channel in unstable angina: is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil // *Eur Heart J*. 1999; 20: 51–57.
11. Garlid K. D., Dos Santos P. et al. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K-channel in cardiac function and cardioprotection // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2003; 1606, 1–21.
12. Tomai F. et al. Effects of K_{ATP} channel blockade by glibenclamide on the warm-up phenomenon // *Eur Heart J*. 1999; 20: 196–202.
13. Mocanu M. M., Maddock H. L., Baxter G. F. et al. Glibenclamide, a novel sulphonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide // *Circulation*. 2001; 103: 3111–3116.
14. Nagashima K., Takahashi A., Ikeda H., Hamasaki A., Kuwamura N., Yamada Y., Seino Y. Sulphonylurea and non-sulphonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity // *Diabetes research and Clinical Practice*. 2004; 66 S, S75–78.
15. Quast U., Stephan D., Bieger S., Russ U. The Impact of ATP-Sensitive K+ Channel Subtype Selectivity of Insulin Secretagogues for the Coronary Vasculature and the Myocardium // *Diabetes*. 2004; 53 (Suppl. 3): S156–164.

Клиническое наблюдение пациентки с хроническим резистентным запором

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

ОмГМА, Омск

Ключевые слова: хронический резистентный запор, лактулоза, препараты сенны, долихоколон, слабительные, активаторы хлоридных каналов, бисакодил.

Пациентка М., 39 лет, обратилась с жалобами на отсутствие самостоятельного стула (необходимость ежедневной постановки клизм), периодически — примесь крови в каловых массах. Считает себя больной с 7-летнего возраста, когда в период обучения в школе периодически сдерживала позывы на дефекацию с последующим появлением абдоминального дискомфорта без четкой локализации, вздутие живота, периодически — тенденция к более редкому опорожнению кишечника. С 17-летнего возраста стул с периодичностью 2 раза в неделю (связывает ухудшение со стрессовыми ситуациями, изменением режима, т. к. в этот период поступила в Школу милиции). С 20-летнего возраста постоянно принимала различные слабительные средства (на основе сенны), а также стала прибегать к постановке клизм. С 24-летнего возраста самостоятельный стул отсутствует. Впервые за медицинской помощью обратилась в возрасте 35 лет. Обследована амбулаторно, проведена колоноскопия, выявлены долихоколон, трансверзоптоз, назначен Дюфалак (лактолоза) в дозе 15 мл ежедневно. Однако пациентка в связи с отсутствием слабительного эффекта вновь стала самостоятельно ежедневно очищать кишечник клизмами, а в дальнейшем прошла 5 курсов гидроксидной терапии. Обратилась повторно за медицинской помощью в связи с периодическим появлением крови в каловых массах. Наследственность не отягощена (в т. ч. и в отношении колоректального рака). Объективный статус: состояние удовлетворительное. Питание достаточное. Вес 78 кг, рост 175 см. Кожные покровы бледно-розового цвета, имеются единичные рубиновые пятна. Щитовидная железа увеличена до 2 ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца несколько приглушены на верхушке, 66 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Поперечно-ободочная кишка опущена, в левой подвздошной области пальпируется дополнительная петля сигмы. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется.

Клинический анализ позволяет установить наличие у пациентки синдрома хронического запора, резистентного к препаратам сенны, ассоциированного с долихоколоном [1]. В связи с наличием одного из симптомов тревоги (примесь крови в кале) необходимым было проведение дополнительного обследования для выявления источника кровопотери и выяснения всех причинных факторов формирования хронического запора.

В 2011 году экспертами международной ассоциации гастроэнтерологов были утверждены рекомендации (алгоритм и каскады) по ведению пациентов с синдромом запора [2]. Согласно согласительным документам, запор — это нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между



Рис. Классификация синдрома запора в зависимости от длительности течения

актами дефекации по сравнению с индивидуальной нормой или систематическим недостаточным опорожнением кишечника. Субъективные и объективные определения функционального запора (Римские критерии III [3]) включают:

- А. Натуживание в течение по крайней мере 25% дефекации.
- В. Шероховатый или твердый стул по крайней мере в 25% дефекаций.
- С. Ощущение неполной эвакуации по крайней мере в 25% дефекаций.
- Д. Ощущение аноректальной обструкции/блокады по крайней мере для 25% дефекаций.
- Е. Необходимость мануальных приемов для облегчения по крайней мере в 25% дефекаций (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна).
- Г. Меньше чем 3 дефекации в неделю. Самостоятельный стул редко возникает без использования слабительных средств.

Для обоснованного выбора тактики ведения необходимо выяснить, какой вариант запора имеется у пациента (рис.). Временные запоры (продолжаются 3 мес и менее) связаны со следующими факторами: изменение условий быта и характера пищи; эмоциональный стресс, депрессия; беременность; длительный постельный режим; прием различных лекарственных препаратов; применение сульфата бария при рентгенологических исследованиях. Хронические запоры связаны с образом жизни; с эндокринными и метаболическими нарушениями; с неврологическими факторами; с психогенными факторами; с гастроэнтерологическими заболеваниями; с патологией аноректальной зоны.

Врачебная стратегия в работе с хроническим запором предусматривает в первую очередь исключение органических и системных заболеваний, ведущих к нарушению кишечной функции. Первичная оценка больного с хроническим запором предусматривает общий физический осмотр, затем проктологический осмотр. Врач нацелен на обнаружение признаков анемии, изменений лимфатических узлов, образований брюшной полости, заболеваний заднего прохода, а также признаков

других заболеваний, способных вызвать запоры. Если при проведении первичного обследования выявлены внекишечные или механические причины хронического запора, то дальнейшее лечение проводится в соответствии со стандартами соответствующего заболевания. Пациенты без внекишечных или органических причин запора, чьи жалобы отвечают диагностическим критериям функционального запора или синдрома раздраженного кишечника, могут получать соответствующее лечение без проведения дополнительных исследований.

Проведенный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований позволил выявить ряд факторов, участвующих в развитии и поддержании синдрома запора у пациентки:

- *УЗИ щитовидной железы, исследование гормонального статуса.* Диагностирован аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма, гипотиреоз легкой степени тяжести; назначен L-тироксин 25 мкг/сут.
- *УЗИ абдоминальное.* Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), калькулезный холецистит (множественные конкременты до 1 см), диффузные изменения поджелудочной железы.
- *Фиброколоноскопия.* Заключение: долихоколон. Дистальный колит. Язва прямой кишки 1 см в диаметре на 10 см от ануса, с плотными, калезными краями. Эндоскопистом была отмечена трудность взятия биоптатов. По данным гистологического исследования: косвенные признаки язвенного дефекта, дистрофические изменения эпителиоцитов, поля фиброза при минимальной инфильтрации нейтрофилами и мононуклеарами.

Таким образом, в приведенном клиническом примере можно говорить о синдроме запора, резистентного к препаратам сенны, ассоциированного с долихоколоном, гипотиреозом легкой степени тяжести, ЖКБ. К осложнениям следует отнести язву прямой кишки (посттравматическую, на фоне многолетней ежедневной постановки клизм).

В лечении пациентов с синдромом запора основной акцент должен быть сделан на немедикаментозную терапию, а в медикаментозной коррекции следует применять средства с низким риском лекарственных взаимодействий и надежным предсказуемым эффектом.

Немедикаментозные методы терапии. Необходимо пересмотреть диету, сформировать у пациента привычку регулярной дефекации и активизировать двигательную активность. Коррекция образа жизни заключается в изменении диеты и увеличении физической активности. В рационе больного, страдающего запорами, должны преобладать продукты с высоким содержанием растительной клетчатки: овощи, фрукты, каши, мюсли, хлеб из муки грубого помола, чернослив, курага, инжир. Употребление риса, манной каши, шоколада, сдобных хлебобулочных, кондитерских и макаронных изделий необходимо ограничить. Рекомендуют усилить питьевой режим до 1,5–2 л в сутки, а в выборе напитков отдавать предпочтение минеральной воде, сокам (морковному, персиковому, абрикосовому, сливовому, тыквенному) и кисло-молочным продуктам. От какао, черного крепкого чая и сладких газированных напитков желательно отказаться или значительно ограничить их употребление. Помимо того, с больным обсуждается его режим дня и привычки к осуществлению стула — больной нацеливается на распознавание позыва на стул и обеспечение условий для его реализации. Больным рекомендуется прибегать к натуживанию только при позыве на дефекацию. Пациентам необходимо усилить двигательную активность, выполнять физические упражнения для укрепления мышц передней брюшной стенки и тазового дна. К немедикаментозным методам терапии относится и биофидбакте-

рапия (biofeedback), нацеленная на выработку и поддержание эффективного натуживания при позыве на дефекацию.

Если при хроническом запоре немедикаментозные мероприятия не позволяют достичь нормализации частоты и характера стула либо мы имеем дело с эпизодическим запором и необходим быстрый эффект, назначаются слабительные средства. Что имеется в нашем арсенале с позиций медицины, основанной на доказательствах [4]?

1. Слабительные, содержащие пищевые волокна. Это органические полимеры, удерживающие воду в кишечном содержимом. Проведены исследования, оценивающие эффективность препаратов подорожника блошиного (*Plantago psyllium*) (Мукофальк) с коротким периодом наблюдения, недостаточным объемом выборки. Доказано, что препараты этой группы способствуют менее твердому стулу (уровень рекомендаций В).

2. Осмотические слабительные. Содержат плохо абсорбируемые ионы или молекулы, повышающие осмотический градиент: лактулоза, полиэтиленгликоль, гидроксид магнезии. Лактулоза и полиэтиленгликоль увеличивают частоту стула и улучшают консистенцию кала у пациентов с хроническим запором (уровень рекомендации А). Доказательств для рекомендации гидроксида магнезии для длительного применения недостаточно.

3. 5-НТ4-агонисты. Тегасерод — агонист 5-НТ4-пресинаптических рецепторов со стимуляцией перистальтической активности. Тегасерод улучшает консистенцию кала и способствует появлению позывов к дефекации (уровень рекомендаций А) у пациентов с хроническим запором. Однако согласно проведенным в 2007 г. по инициативе FDA 29 рандомизированным, контролируемым исследованиям с коротким периодом наблюдения (1–3 мес) тегасерод повышает риск развития сердечно-сосудистых событий (в том числе стенокардии).

4. Активаторы хлоридных каналов. Лубипростон — активатор типа 2 хлоридных каналов, усиливает кишечную секрецию без изменения концентрации электролитов в сыворотке, ускоряет пассаж кишечного содержимого. Эффект превышает placebo. К концу 2006 г. было завершено 11 исследований, однако только 3 имели соответствующий цели дизайн. Данных о серьезных побочных эффектах нет. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты — тошнота, рвота, головная боль, диарея. За недостаточностью доказательных данных уровень рекомендаций не определен.

5. Стимулирующие слабительные. Стимулирующие слабительные относятся к наиболее эффективным (уровень рекомендаций В) для нормализации стула за минимальный временной интервал. Безопасность разных представителей этой группы неодинакова. Так, некоторые слабительные этой группы (прежде всего, препараты сенны) имеют, кроме того, выраженный дозозависимый эффект и при длительном применении в возрастающих дозах могут привести к тяжелой лаксативной болезни, меланозу слизистой оболочки толстой кишки [5]. Пожалуй, наиболее полная доказательная база накоплена в отношении Дульколакса (бисакодил). Начиная с 1959 года проведено более 100 клинических исследований, доказавших эффективность и безопасность препарата, и список доказательных данных все пополняется. Так, в результате мультицентрового, 4-недельного, двойного слепого, рандомизированного, placebo-контролируемого исследования терапии пациентов с хроническим запором была продемонстрирована эффективность и безопасность Дульколакса путем восстановления регулярных позывов и опорожнения кишки, при этом средний эффект удерживался не менее 4 недель [6].

Согласно результатам систематического обзора по сравнению со слабительными препаратами других групп, стимулирующие слабительные имеют наибольший эффект (макси-

мальный эффект в минимальные сроки). Более того, с учетом того, что при ожирении запор ассоциирован со снижением моторной активности толстой кишки, препараты именно этой группы в сочетании с немедикаментозными методами следует признать наиболее оптимальными.

Алгоритм выбора слабительного средства, рекомендованный Российской гастроэнтерологической ассоциацией, разработан с учетом целей терапии и необходимого времени наступления эффекта. При хроническом запоре с необходимостью длительной терапии назначаются балластные или осмотические слабительные, а для лечения эпизодических запоров и курсовой терапии резистентного хронического запора наиболее целесообразно назначение стимулирующего слабительного Дульколак. В свете рассматриваемой проблемы наличие защитной оболочки, обеспечивающей высвобождение действующего вещества в терминальных отделах тонкой и начальный отделах толстой кишки, что, с одной стороны, обеспечивает высокий профиль безопасности терапии и отсутствие лекарственных взаимодействий, а с другой стороны — нормализацию моторики толстой кишки, активизируя ее работу уже с проксимальных ее отделов [7].

В опубликованном в текущем году систематическом обзоре [8] авторами была проведена оценка эффективности длительного (не менее недели) применения слабительных средств для лечения хронического запора. Из 11 077 исследований были отобраны лишь отвечающие всем требованиям медицины, основанной на доказательствах. В результате отсева в систематический обзор и метаанализ было включено 21 исследование с оценкой эффективности и безопасности как хорошо известных слабительных средств (полиэтиленгликоль, лактулоза, пикосульфат натрия, бисакодил), так и новых, выведенных на фармацевтический рынок в последнее десятилетие: агониста серотониновых рецепторов 4-го типа (5-HT₄) пруклоприда, активатора хлоридных каналов лубипростона и агониста кишечной гуанилатциклазы линаклотид. Заслуживает внимания отсутствие оценки эффективности применения при хроническом запоре препаратов сенны, поскольку нет контролируемых рандомизированных исследований с достаточным объемом выборки по оценке эффективности применения этих средств, а также нет достаточных оснований для признания безопасности длительного применения препаратов сенны (профиль безопасности классифицируется FDA [9] категорией III). Традиционные слабительные средства (полиэтиленгликоль, лактулоза, пикосульфат натрия, бисакодил — семь исследований, 1411 пациент, ОР = 0,52; 95% ДИ от 0,46 до 0,60), пруклоприд (семь исследований, 2639 пациентов, ОР = 0,82; 95% ДИ от 0,76 до 0,88), лубипростон (три исследования, 610 пациентов, ОР = 0,67; 95% ДИ от 0,56 до 0,80) и линаклотид (три исследования, 1582 пациента, ОР = 0,84; 95% ДИ от 0,80 до 0,87) превосходили плацебо по эффективности, тогда как данные в пользу эффективности лактулозы в сравнении с плацебо были ограничены.

У 149 (37,6%) из 396 пациентов, которым были назначены осмотические слабительные средства, не было ответа на терапию по сравнению с 193 (68,9%) из 280 пациентов, которые попали в группу плацебо (ОР = 0,50; 95% ДИ от 0,39 до 0,63). В обоих исследованиях стимулирующих слабительных средств, в которых участвовало 735 пациентов, подтверждена эффективность пикосульфата и бисакодила [10, 11]. У 202 (42,1%) из 480 пациентов, рандомизированных в группу стимулирующих слабительных средств, не было ответа на терапию по сравнению с 199 (78,0%) из 255 пациентов, получающих плацебо (ОР = 0,54; 95% ДИ от 0,42 до 0,69). В исследовании была продемонстрирована не только высокая клиническая эффективность пикосульфата и бисакодила в купировании

симптомов запора, но и благоприятный профиль безопасности и переносимости терапии стимулирующими слабительными как по оценке врачей, так и по оценке самих пациентов.

Только в трех рандомизированных клинических исследованиях были представлены данные с оценкой отдельных симптомов хронического запора. В двух исследованиях, в которых участвовало 118 пациентов, имелись данные о натуживании при дефекации, а данные, касающиеся твердости стула в период лечения, были предоставлены в трех исследованиях, в которых участвовало 269 пациентов. Относительный риск персистенции симптомов и в тех, и в других исследованиях существенно снижался при приеме слабительных средств (0,37; 95% ДИ от 0,19 до 0,71 и 0,26; 95% ДИ от 0,16 до 0,44 соответственно). Среднее количество дефекаций в неделю оказалось значительно выше при приеме слабительных средств по сравнению с плацебо. Было выявлено, что такой благоприятный эффект наблюдается при приеме как осмотических, так и стимулирующих слабительных средств.

Таким образом, систематический обзор и метаанализ, объединивший результаты крупных рандомизированных клинических исследований, обосновывает применение для лечения хронического запора и традиционных, хорошо знакомых лекарств, таких как полиэтиленгликоль, пикосульфат натрия и бисакодил, и более новых фармакологических средств.

С учетом диагностированной патологии пациентке был рекомендован курс медикаментозной терапии:

- Дюфалак (лактолоза) 15 мл 3 раза в день не менее 8 недель с последующей длительной поддерживающей терапией;
- Дульколак 10 мг на ночь 14 дней;
- L-тироксин 25 мкг утром;
- Салофальк ректальная пена 800 мг 2 раза в день;
- Линекс Био по 1 капсуле 2 раза в день 21 день;
- Урсофальк 500 мг/сут.

Рекомендовано наблюдение гастроэнтеролога, консультация проктолога.

Комплексный подход к курации пациентки позволил достичь основной цели терапии пациента с синдромом хронического резистентного запора — самостоятельного стула без натуживания с периодичностью 1 раз в 1–2 дня.

Данный клинический пример позволяет продемонстрировать применение международных и российских рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с синдромом запора, а также проиллюстрировать эффективность комплексной медикаментозной терапии с применением стимулирующих слабительных средств. ■

Литература

1. Осипенко М. Ф. Аномалии ободочной кишки у взрослых: распространенность, клиника, диагностика, подходы к терапии. Новосибирск, 2005. 160 с.
2. <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>.
3. Tack J., Talley N. J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1466–1479.
4. Graham Mark G., Mokrynski Gregory. Evidence-based management of chronic constipation Source: Patient Care. Published: May 1, 2007.
5. Xing J. H., Soffer E. Adverse effects of laxatives // *Dis Colon Rectum*. 2001; 44: 1201–1209.
6. Kamm M. A., Mueller-Lissner S., Wald A. et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl // *Gastroenterology*. 2010; 138 (Suppl. 1): S228.
7. Manabe N., Cremonini F., Camilleri M., Sandborn W. J., Burton D. D. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009, Nov 1; 30 (9): 930–936. Epub 2009, Aug 12.
8. Ford A. C., Suarez N. C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis // *Gut*. 2011, Feb; 60 (2): 209–218.
9. Cash B. D., Lacy B. E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation // *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 2: 736–749.

Целесообразность назначения статинов больным с артериальной гипертонией

В. И. Маколкин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: заболевания сердечно-сосудистой системы, сердечно-сосудистый риск, статины, антигипертензивные препараты, плеiotропное действие, антиромботический эффект, антиаритмическое действие.

Заболевания сердечно-сосудистой системы в РФ, как и в индустриально развитых странах, занимают первое место. В настоящее время (по данным Euro Heart Survey) в РФ от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает 830 человек на 100 тысяч населения, при этом среди мужчин эта цифра достигает 1100. В странах Восточной Европы соотношение сердечно-сосудистой и общей смертности составляет 60%, тогда как в западноевропейских странах это соотношение равно лишь 35%.

Артериальная гипертония (АГ) достаточно часто сочетается с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что увеличивает риск неблагоприятных исходов (прежде всего инфаркта миокарда и мозгового инсульта). Сочетание факторов риска ССЗ в большей степени увеличивает частоту неблагоприятных исходов, нежели простое сложение влияния таких факторов риска, как АГ или гиперлипидемия по отдельности [1]. Кроме того, большинство сердечно-сосудистых событий развивается у лиц с умеренно выраженными факторами риска, чем у лиц с ярко выраженным единственным фактором риска.

Как известно, основная цель лечения АГ — максимальное снижение долгосрочного сердечно-сосудистого риска. Это возможно лишь при воздействии на все модифицируемые факторы риска, в том числе и нарушение липидного обмена.

Среди препаратов, влияющих на обмен липидов (общий холестерин

сыворотки, его фракции, а также триглицериды), бесспорным лидером являются статины. В крупных исследованиях (MRFIT, 4 S, CARDS, WOSCOPS, ASCOT-LLA, JUPITER) была показана их бесспорная эффективность.

Как известно, механизм действия статинов обусловлен ингибированием ГМК-КоА-редуктазы, фермента, определяющего скорость синтеза холестерина на раннем этапе превращения гидроксиметил-глутарил коэнзима-А в мевалоновую кислоту. В результате развивающегося относительного дефицита внутриклеточного холестерина печеночная клетка увеличивает число апоВ-Е рецепторов на своей мембране. Эти рецепторы связывают холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижают его концентрацию в крови [2]. Итогом этих процессов является снижение в крови содержания общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, в то же время повышается содержание антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Сочетание статинов с антигипертензивными препаратами повышает активность последних. В связи с этим возникает вопрос: могут ли статины сами по себе оказывать гипотензивный эффект. Известно, что лица с нормальным артериальным давлением (АД) и гиперхолестеринемией в ответ на ментальный стресс отвечают избыточным повышением АД [3]. В экспериментальной работе [4] в опытах на крысах со спонтанной гипертензией (но нормальным липидным профилем) назначение статинов приводило к снижению АД с 204 ± 6 мм рт. ст. до 184 ± 5 мм рт. ст., что сопровождалось улучшением

эндотелиальной функции и снижением вазоконстрикции, индуцируемой ангиотензином II, уменьшением экспрессии рецепторов АТ₁ в стенке аорты на 50%. Активность клеточной NO-синтазы увеличивалась на $209 \pm 46\%$ по сравнению с контролем. В исследовании Brisighella Heart Study [5] 1356 больных с гиперхолестеринемией рандомизировали и лечили в течение 5 лет либо диетой с низким содержанием жиров, либо холестирамином, либо гемфегбразилом или правастатином. Отмечено, что особенно большим было снижение АД в группе больных, получавших правастатин (13%), в то время как у больных в группах, отличных от статинов, снижение АД было лишь на 10%. Эффект снижения АД у больных, получающих статины, не является стойким. Milionis H. J. [6] в своем обзоре, посвященном анализу антигипертензивного действия статинов, отметил, что влияние статинов на АД варьировало от нейтрального до благоприятного (снижение систолического АД (САД) = $8-13$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) = $5-7,8$ мм рт. ст.). Как указывает Ю. М. Лопатин [7], еще в 1999 г. на небольшой группе пациентов с АГ и гиперхолестеринемией было отмечено достоверное усиление антигипертензивного действия эналаприла и лизиноприла при их сочетании с правастатином или ловастатином [8]. Кроме того, полагают, что статины усиливают антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов кальция (АК), но не атенолола и диуретиков [9]. В исследовании ASCOT-LLA прием аторвастатина в суточной дозе 10 мг у больных АГ обеспечил

снижение частоты всех коронарных событий на 21%, фатальных и нефатальных инсультов на 27%, случаев развития стабильной формы стенокардии на 41%. В исследовании ЭЛАСТИКА [10] убедительно показана эффективность комбинации статинов и лизиноприла у больных АГ и нарушениями липидного обмена. В обстоятельной публикации [11] показана целесообразность назначения статинов у больных АГ, сочетающейся с гиперлипидемией.

Антигипертензивный эффект статинов связывают с их плеiotропным действием, которое традиционно рассматривается как влияние статина на эндотелий в виде нормализации его функции — восстановления барьерной функции, увеличении синтеза оксида азота (мощной вазодилатирующей субстанции). Кроме того, плеiotропное действие статинов включает антитромботический эффект (снижение агрегации форменных элементов крови, повышение активности фибринолиза), антипролиферативный эффект (в отношении гладких мышечных волокон сосудов), противовоспалительное и антиаритмическое действие, регресс гипертрофии левого желудочка и ряд других [12]. Снижение АД гипотетически связывают с дополнительным эффектом статинов в виде уменьшения изопреноидных промежуточных продуктов холестерина и снижением долей холестерина и снижением долей холестерина, герантилгераноевой и фарсенил-фарсеноевой кислоты. Таким образом, назначение статинов оказывает весьма благоприятный эффект у лиц с АГ, сочетающейся с гиперлипидемией (естественно, при продолжающейся антигипертензивной терапии) или же без липидных нарушений (но с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений). В Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007) по этому поводу безапелляционно сказано: «Гиполипидемические средства показаны всем больным АГ, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом 2-го типа с целью снижения сывороточных уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП до < 4,5 ммоль/л (175 мг%) и < 2,5 ммоль/л (100 мг%) соответственно». В то же время возникает естественный вопрос: следует ли назначать статины больным с АГ, если у них отсутствует повышение сывороточного уровня холестерина и холестерина ЛПНП? На этот вопрос в Европейских

рекомендациях сказано следующее: «У больных АГ без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, но с высоким сердечно-сосудистым риском (вероятность развития неблагоприятных исходов в течение 10 лет $\geq$ 20%) также возможно лечение статинами, даже если у них отсутствует повышение сывороточных уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП».

Если уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП не снижаются до целевых значений или остаются не измененными уровни холестерина ЛПВП или триглицеридов (< 1,0 ммоль/л и > 2,3 ммоль/л соответственно), целесообразно присоединение эзетимиба [13] или других препаратов. К сожалению, в реальной клинической практике мы сталкиваемся с недостаточно частым назначением статинов больным ишемической болезнью сердца (ИБС) (в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда), не говоря уж о больных с АГ. Между тем своевременное назначение статинов существенно снижает вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, хотя этот эффект достаточно отсрочен. Вероятно, ожидание быстрого эффекта и является одной из причин редкого назначения статинов (в том числе и при ИБС). С другой стороны, преувеличенная боязнь врачей (и пациентов) появления возможных нежелательных эффектов (повышения АСТ, АЛТ и КФК) также сдерживает назначение статинов (в том числе и в полной дозе). Статины хорошо переносятся, но тем не менее следует помнить о возможности повышения ферментов печени и развития миопатии (рабдомиолиза). Рекомендуется выполнять тесты, позволяющие оценить функцию печени (АСТ, АЛТ, гамма-ГТ), а также уровень КФК перед началом терапии, и повторять эти исследования через 1 месяц, 3 месяца, а затем через каждые полгода. На практике серьезное нарушение функции печени в сравнении с плацебо встречается довольно редко (Heart Protection Study Group // Lancet. 2002; 360: 7–22). В ходе довольно крупного исследования с включением 10000 пациентов в течение 5 лет миопатия (с определением ферментов, в том числе и КФК) отмечалась только у 0,11% пациентов в сравнении с 0,06% в контрольной группе (Staffa et al. // N Engl J Med 2002; 359–540).

Больным с АГ очень высокого риска или же при сочетании АГ и гипер-

липидемии статины следует принимать неограниченно долго, так как их отмена вновь закономерно приведет к росту холестерина, ЛПНП, триглицеридов. ■

Литература

1. Anderson K. M., Odell P. M., Wilson P. W., Kannel W. B. Cardiovascular disease risk profiles // Am Heart J. 1991; 121: 293–298.
2. Marchioli R. Beneficial effects of statins // Lancet. 1996; 348: 1582.
3. Sung B. H., Izzo J. L., Wilson M. F. Effect of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol // Am J Hypertens. 1997; 10: 592–599.
4. Wassman S., Laufs U., Baumer A. T. et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species // Hypertension. 2001; 37: 1450–1457.
5. Borghi C., Dormi A., Veronesi et al. Association with different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study // Am Heart J. 2004; 148: 285–292.
6. Milionis H. J., Libopoulos E. N., Elisaf M. S., Mikhailidis D. P. Analysis of antihypertensive effect of statins // Curr Hypertens Rep. 2007; 9: 175–183.
7. Лопатин Ю. М. Гиполипидемическая и антипромоцитарная терапия у больных артериальной гипертонией. В кн.: Руководство по артериальной гипертонии. Media Medica, 2005, с. 690–701.
8. Sposito A. C., Mancur A. P., Coelho O. R. et al. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors // Am J Cardiol. 1999; 83, 1497–1499.
9. Borge C., Dormi A., Veronesi V. et al. Use of lipid lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension // Clin Hypertens. 2002; IV (IV): 1–9.
10. Агеев Ф. Т., Плюск А. Г., Кулев Б. Д. и соавт. Эффективность и безопасность комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином — результаты исследования «ЭЛАСТИКА» // Росс. кард. журнал. 2009, 1 (75).
11. Ершова А. К. О применении статинов у больных с артериальной гипертонией // РМЖ. 2010; 22: 1–6.
12. Аронов Д. М. Плеiotропные эффекты статинов // РМЖ. 2001; 9: 13–14.
13. Kosoglou T., Statkevich P., Joh-Levonas A. O. et al. Ezetimibe: a review of its metabolism pharmacokinetics drug interactions // Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 467–494.

Цитиколин в коррекции сосудистых когнитивных нарушений и профилактике сосудистой деменции после инсульта

Обзор международных многоцентровых исследований

М. В. Путилина, доктор медицинских наук, профессор

РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Ключевые слова: инсульт, когнитивные нарушения, цитиколин, сосудистые заболевания головного мозга, нейропротекторы, Цераксон.

Сосудистые заболевания головного мозга остаются одной из острейших медико-социальных проблем, наносящих огромный экономический ущерб обществу. Особое место среди них занимает церебральный инсульт, в связи с высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов. Инсульт вдвое увеличивает риск заболеваемости деменцией у пожилых больных. В XXI веке отмечается тенденция к старению населения, в настоящее время примерно 12–15% населения составляют люди старше 65 лет, причем к 2020 году их численность возрастет, по меньшей мере, в два раза. Согласно критериям и классификации ВОЗ люди 60–75 лет считаются пожилыми, 75–89 старыми, старше 90 лет — долгожителями. В связи с неуклонной тенденцией населения к старению патогенез и коррекция когнитивных нарушений являются актуальными вопросами неврологической практики. Термин «сосудистые когнитивные нарушения» (СКН) обозначает нарушения высших мозговых функций вследствие цереброваскулярных заболеваний как острых (инсульт), так и хронических. Это понятие объединяет как сосудистую деменцию (СД), так и нарушения когнитивных функций, обусловленные влиянием сосудистых поражений головного мозга на высшие психические функции [3–6]. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной патологии разнообразны по выраженности и клиническим проявлениям [1–16]. Они могут варьировать от легких форм до наиболее тяжелого состояния — деменции. Легкие и умеренные когнитивные нарушения значимо не затрудняют профессиональную и социальную активность, но имеют преимущественно прогрессирующий характер. В 55–65% случаев в течение 5 лет наблюдается трансформация умеренных когнитивных нарушений в клинически очерченную деменцию, преимущественно альцгеймеровского типа [11–14]. СКН без деменции встречаются в два раза чаще, чем СД [7]. Через шесть месяцев после инсульта у 44–74% пациентов различных возрастных групп развиваются когнитивные нарушения той или иной степени выраженности [8–16]. По данным статистики, от 20% до 30% всех ишемических инсультов у пациентов в возрасте старше 65 лет приводят к СД [2]. В то же время существующие ранее у пациентов когнитивные нарушения не являются определяющим фактором для развития СКН после инсульта [17]. В первые месяцы или годы

после инсульта (до 5 лет) снижение когнитивных способностей встречается чаще, чем повторный инсульт. СД после инсульта развивается у 30% выживших больных, заболеваемость СД увеличивается на 7% через 1 год после инсульта и на 48% через 25 лет после инсульта [2]. Результаты нейропатолого-анатомического исследования Baltimore Longitudinal Study of Aging проследили связь между числом микроскопических и макроскопических инфарктов головного мозга и развитием деменции в течение жизни [15]. Встречаемость СД в общей популяции по мере ее старения стабилизируется, а после 75–79 лет даже падает, что контрастирует со значительным нарастанием частоты дегенеративной деменции в этом возрастном периоде жизни [13–15]. При этом отмечается определенный парадокс: чем лучше обстоит дело с лечением инсульта и чем ниже летальность при инсультах, тем выше заболеваемость СД, которая возникает после острого нарушения мозгового кровообращения. Это обстоятельство подтверждает практическую значимость концепции изучения этиологии и патогенеза СКН с целью увеличения эффективности проведения терапевтических мероприятий по профилактике деменции. Раннее использование нейропротекторов после развития инсульта будет иметь решающее значение в профилактике развития СКН [17], при этом потенциальные эффективные препараты должны оказывать влияние на последствия ишемии головного мозга и стимулировать дифференцировку нервных клеток.

В последние годы на российском фармацевтическом рынке появились новые препараты, позиционируемые как нейропротекторы, но не все они имеют доказательную базу, поэтому особое предпочтение для коррекции когнитивных нарушений отдается лекарственным средствам, проверенным в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях.

Инновационный препарат Цераксон (цитиколин) является единственным препаратом этой группы, включенным в Европейские рекомендации 2008 года по лечению инсульта. В клинических исследованиях, проведенных за последние десятилетия, Цераксон продемонстрировал нейропротекторное действие при остром нарушении мозгового кровообращения и улучшение когнитивных функций [18–21]. Цераксон (цитидин 5'-дифосфохолин или ЦДФ-холин) является естественным эндогенным нуклеозидом, участвующим в трех основных метаболических путях в качестве промежуточного звена [22–24]. Образование цитиколина в мембранах нейронов и фосфолипидов микросом является этапом, лимитирующим скорость

в синтезе фосфатидилхолина (лецитина); цитиколин является донором холина для синтеза ацетилхолина и может ограничивать объем последнего; при его окислении образует бетаин — донор метильных групп [16, 25, 35]. Являясь нормальным клеточным метаболитом и промежуточной субстанцией синтеза фосфатидилхолина, препарат обладает антиоксидантными, мембраностабилизирующими свойствами, нормализуя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование Na^+ - K^+ -АТФазы [28, 29]. Цитиколин (Цераксон) обладает мульти-модальным действием, благодаря этому становится возможной профилактика развития феномена эксайтотоксичности, в частности, блокада вызванной ишемией активации выброса глутамата, играющего ведущую роль в деструкции нейрональных мембран [35–38]. Он стимулирует обратный захват глутамата, таким образом, снижая синаптическую концентрацию данного медиатора [33, 37]. В исследованиях на животных цитиколин продемонстрировал свою эффективность в отношении улучшения репарации после ишемического повреждения нейронов и повышения содержания ацетилхолина и дофамина [23]. У старых животных препарат увеличивал высвобождение дофамина, приводил к улучшению обучения и памяти [26], предотвращая развитие когнитивных нарушений. Лечебные эффекты цитиколина также могут быть обусловлены участием в механизмах пластичности мозга и нейрорепарации. В экспериментальной модели инсульта О. Hurtado и соавт. выявили, что потенциальным нейрональным субстратом для улучшения когнитивных функций может быть повышение ветвистости дендритов и плотности отростков [28]. Применение нейротрофических факторов (например, основного фактора роста фибробластов) улучшает когнитивные функции в модели ишемической энцефалопатии путем увеличения числа холинергических нейронов в СА-области гиппокампа. Цитиколин, являясь источником холина, участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина. В экспериментах цитиколин снижает нейронную дегенерацию в гиппокампе крыс, вызванную инъекцией бета-амилоидного белка [7, 12, 30]. Роль этого белка в патогенезе когнитивной дисфункции изучена давно. Бета-амилоид (beta-amyloid) является нормальным белком организма. Он образуется в результате протеолитического процессинга из своего предшественника, названного предшественником бета-амилоида, экспрессирующегося фактически во всех изученных к настоящему времени животных клетках. Выраженность когнитивных нарушений прямо пропорциональна его накоплению. Холин в сочетании с цитидином стимулирует секрецию нормально-го нейротрофного амилоидного белка-предшественника мозговых клетками крыс [27–38]. Кроме этого, нейропротекторное действие цитиколина, вероятно, обусловлено перераспределением основного транспортера глутамата EAAT2 в микродомены липидных рафтов, приводящих к повышению усвоения глутамата [37]. Цитиколин приводит к мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга у пациентов с инсультом, тем самым улучшая функциональное восстановление после острого ишемического инсульта. Таким образом, увеличение содержания эндотелиальных прогениторных клеток в периферической крови, индуцированное цитиколином, ассоциировано с лучшим функциональным исходом у пациентов, перенесших острый ишемический инсульт [38]. Основные компоненты цитиколина — холин и цитидин, хорошо всасываются в кишечнике и проникают через гематоэнцефалический барьер [24].

Цитиколин является безопасным препаратом, одобренным во многих странах для лечения острого ишемического инсульта. Согласно результатам метаанализа, включавшего 1372 пациен-

та, которые участвовали в четырех клинических испытаниях, проведенных в США, пероральное применение цитиколина в течение 24 часов от начала инсульта приводит к улучшению неврологического дефицита и функционального восстановления [30–32]. По сравнению с плацебо у пациентов с оценкой по шкале NIH более 8 баллов в острый период ишемического инсульта, получавших цитиколин, чаще развивалось полное восстановление (индекс Бартел ≥ 95): плацебо — 21%, цитиколин — 33% ($p = 0,05$) [19]. Цитиколин хорошо переносится, в группе плацебо зарегистрировали больше побочных эффектов, чем в группе активного лечения [35, 36]. В Кокрейновском обзоре, включающем 14 исследований с участием 884 пожилых пациентов с разнообразными нарушениями — от нарушений памяти до умеренных СКН, СД или сенильной деменции, приведен анализ использования препарата [35]. Продолжительность исследований составляла от 20 до 30 дней: одно исследование продолжалось в течение 6 недель, четыре исследования продолжались 2–3 месяца, одно исследование длилось 12 месяцев. Использовались несколько дозировок препарата, различные критерии включения и показатели исходов. Полученные результаты продемонстрировали эффективность цитиколина в виде улучшения характеристик памяти и поведения, но не внимания. Было отмечено значительное улучшение когнитивных функций в целом по сравнению с группой плацебо. Анализируя клиническую эффективность применения препарата Цераксон, следует заметить, что выраженный регресс когнитивной дисфункции, вероятно, связан с уменьшением выраженности отсроченных ишемических повреждений, функционально значимых для возникновения деменции зонах, в частности, в области гиппокампа [19, 21]. У пациентов пожилого возраста прием цитиколина в течение 6 недель приводил к значительному увеличению содержания в лобной доле (передней части поясной извилины коры головного мозга) фосфокреатина (+17%), бета-нуклеозидтрифосфатов, в основном, АТФ в головном мозге (+14%), и увеличению отношения фосфокреатина к неорганическому фосфату (+32%), по данным фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии [29]. Кроме того, было продемонстрировано значительное увеличение содержания фосфолипидов в мембранах клеток. В ряде исследований препарат назначали пациентам с болезнью Альцгеймера, зафиксировано аналогичное, но умеренное улучшение памяти и поведения [33]. Однако в плацебо-контролируемом исследовании с участием 30 пациентов с СД не обнаружили признаков улучшения когнитивных функций [34]. Авторы пришли к выводу, что влияние цитиколина на когнитивные функции отчетливо заметно на поведенческом уровне, его можно легко оценить клинически независимо от парадигмы, используемой для оценки.

До недавнего времени отсутствовали данные об эффективности и безопасности курса лечения цитиколином продолжительностью более 6 недель у пациентов с ишемическим инсультом или о потенциальной эффективности препарата в отношении профилактики развития СКН после инсульта. Результаты исследования, представленного в 2010 году Alvarez-Sabin J. и соавт., доказали, что применение цитиколина в течение 24 часов от момента появления симптомов инсульта с последующим непрерывным его приемом в течение 6 месяцев является безопасным и демонстрирует эффективность в отношении профилактики развития СКН после инсульта по сравнению с плацебо [39]. В этом исследовании зафиксировано улучшение ориентации во времени, внимания и исполнительской функции (рис.). Кроме того, длительное применение цитиколина в течение 12 месяцев пациентами, перенесшими инсульт, продемонстрировало отличную пере-



Рис. Результаты нейропсихологического обследования 172 пациентов, получавших цитиколлин в течение 6 месяцев, и лиц контрольной группы (N = 175) [39]

носимость, безопасность и дальнейшее улучшение в отношении постинсультных СКН [40–43]. На сегодняшний день исследования препарата продолжаются, так, в Европе заканчивается многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ICTUS, с включением более 2600 пациентов с острым ишемическим инсультом. Результаты данного исследования планируют представить медицинской общественности во II квартале 2012 года.

Таким образом, многочисленные фундаментальные исследования доказывают эффективность цитиколина (Цераксона) в защите и восстановлении поврежденных нейронов головного мозга, что позволяет использовать данный препарат в качестве надежного средства для лечения острого инсульта, а также для предупреждения и коррекции СКН. ■

Литература

- Ivan C. S., Seshadri S., Beiser A., Au R., Kase C. S., Kelly-Hayes M., Wolf P. A. Dementia after stroke: the Framingham Study // *Stroke*. 2004; 35: 1264–1268.
- Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M. A., Pasquier F. Poststroke dementia // *Lancet Neurol*. 2005; 4: 752–759.
- O'Brien J. T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L., Bowler J. V., Ballard C., DeCarli C., Gorelick P. B., Rockwood K., Burns A., Gauthier S., DeKosky S. T. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurol*. 2003; 2: 89–98.
- Sachdev P. Vascular cognitive disorder // *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999; 14: 402–403.
- Roman G. C., Sachdev P., Royall D. R., Bullock R. A., Orgogozo J. M., Lopez-Pousa S., Arizaga R., Wallin A. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia // *J Neurol Sci*. 2004; 226: 81–87.
- Roman G. C., Tatemichi T. K., Erkinjuntti T., Cummings J. L., Masdeu J. C., Garcia J. H., Amaducci L., Orgogozo J. M., Brun A., Hofman A., Moody D. M., O'Brien M. D., Yamaguchi T., Grafman J., Drayer B. P., Bennett A., Fisher M., Ogata J., Kokmen E., Bermejo F., Wolf P. A., Gorelick P. B., Bick K. L., Pajean A. K., Bell M. A., DeCarli C., Culebras A., Korezyn A. D., Bogousslavsky J., Hartmann A., Scheinberg P. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology*. 1993; 43: 250–260.
- Rockwood K. Subtypes of vascular dementia // *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13 (Suppl 3): S59–S65.
- Rasquin S. M., Verhey F. R., Lousberg R., Winkens I., Lodder J. Vascular cognitive disorders: memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke // *J Neurol Sci*. 2002; 203–204: 115–119.
- Madureira S., Guerreiro M., Ferro J. M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke // *Eur J Neurol*. 2001; 8: 621–627.
- Rasquin S. M., Verhey F. R., van Oostenbrugge R. J., Lousberg R., Lodder J. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1562–1567.
- Wentzel C., Rockwood K., MacKnight C., Hachinski V., Hogan D. B., Feldman H., Ostbye T., Wolfson C., Gauthier S., Verreault R., McDowell I. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia // *Neurology*. 2001; 57: 714–716.
- Savva G. M., Stephan B. C. Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // *Stroke*. 2010; 41: e41–e46.
- Roman G. C. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly // *J Neurol Sci*. 2002; 203–204: 7–10.
- Fotuhi M., Hachinski V., Whitehouse P. J. Changing perspectives regarding late-life dementia // *Nat Rev Neurol*. 2009; 5: 649–658.
- Dolan H., Crain B., Troncoso J., Resnick S. M., Zonderman A. B., O'Brien R. J. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort // *Ann Neurol*. 2010; 68: 231–240.
- Zekry D., Hauw J. J., Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment // *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50: 1431–1438.
- Reitz C., Bos M. J., Hofman A., Koudstaal P. J., Breteler M. M. Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: the Rotterdam Study // *Stroke*. 2008; 39: 36–41.
- Clark W. M., Warach S. J., Pettigrew L. C., Gammans R. E., Sabounjian L. A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // *Neurology*. 1997; 49: 671–678.
- Clark W. M., Williams B. J., Selzer K. A., Zweifler R. M., Sabounjian L. A., Gammans R. E. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. 1999; 30: 2592–2597.
- Clark W. M., Wechsler L. R., Sabounjian L. A., Schwiderski U. E. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*. 2001; 57: 1595–1602.
- Warach S., Pettigrew L. C., Dashe J. F., Pullicino P., Lefkowitz D. M., Sabounjian L., Harnett K., Schwiderski U., Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // *Ann Neurol*. 2000; 48: 713–722.
- Secades J. J., Lorenzo J. L. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006; 28 (Suppl. B): 1–56.
- Ulus I. H., Wurtman R. J., Mauron C., Blusztajn J. K. Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in

- phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum // Brain Res. 1989; 484: 217–227.
24. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // Altern Med Rev. 2004; 9: 17–31.
 25. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? // J Neurol Sci. 2007; 257: 264–269.
 26. Alvarez X. A., Sampedro C., Lozano R., Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain betaamyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats // Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1999; 21: 535–540.
 27. Lee H.J., Kang J.S., Kim Y.I. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion // J Clin Neurol. 2009; 5: 33–38.
 28. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J. M., Morales J. R., Ortega F., Sobrino T., Castillo J., Moro M. A., Lizasoain I. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke // Neurobiol Dis. 2007; 26: 105–111.
 29. Silveri M. M., Dikan J., Ross A.J., Jensen J. E., Kamiya T., Kawada Y., Renshaw P. F., Yurgelun-Todd D. A. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy // NMR Biomed. 2008; 21: 1066–1075.
 30. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J. J., Mercadal J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W. M., Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002; 33: 2850–2857.
 31. Saver J. L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev Neurol Dis. 2008; 5: 167–177.
 32. Cobo E., Secades J. J., Miras F., Gonzalez J. A., Saver J. L., Corchero C., Rius R., Davalos A. Boosting the chances to improve stroke treatment // Stroke. 2010; 41: e143–e50.
 33. Cacabelos R., Alvarez X. A., Franco-Maside A., Fernandez-Novoa L., Caamano J. Effect of CDP-choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia // Ann NY Acad Sci. 1993; 695: 321–323.
 34. Cohen R. A., Browndyke J. N., Moser D. J., Paul R. H., Gordon N., Sweet L. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes // Cerebrovasc Dis. 2003; 16: 199–204.
 35. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst Rev. 2005; 18: CD000269.
 36. Fioravanti M., Buckley A. E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment // Clin Interv Aging. 2006; 1: 247–251.
 37. Ye J., Lin H., Mu J., Cui X., Ying H., Lin M., Wu L., Weng J., Lin X. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010, Jul 1 [epub ahead of print].
 38. Sobrino T., Hurtado O., Moro M. A., Rodriguez-Yanez M., Castellanos M., Brea D., Moldes O., Blanco M., Arenillas J. F., Leira R., Davalos A., Lizasoain I., Castillo J. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome // Stroke. 2007; 38: 2759–2764.
 39. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C., Quintana M., Ribo M., Santamarina E., Maisterra O., Molina C., Montaner J., Roman G. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke (Poster 743) // Cerebrovasc Dis. 2010; 29 (Suppl 2): 268.
 40. Oviagele B., Kidwell C. S., Starkman S., Saver J. L. Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke // Curr Treat Options Neurol. 2003; 5: 367–375.
 41. Labiche L. A., Grotta J. C. Clinical trials for cytoprotection in stroke // NeuroRx. 2004; 1: 46–70.
 42. Segura T., Calleja S., Jordan J. Recommendations and treatment strategies for the management of acute ischemic stroke // Expert Opin Pharmacother. 2008; 9: 1071–1085.
 43. Garcia-Cobos R., Frank-Garcia A., Gutierrez-Fernandez M., Diez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative // J Neurol Sci. 2010; 299: 188–192.

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

 **ferrer**





Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³

Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР: 000089. МНН: цитиколлин. Ампиллы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. Способ применения и дозы: препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсульта и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464–1471.
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211–216.
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441–448.

На правах рекламы. Полная информация в инструкции по применению. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм.

ООО "Никомед Дистрибушн Сентэ":
РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7 (495) 502 1625
www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru.
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011 г.




Nycomed: a Takeda Company

Современное состояние проблемы профилактики декомпрессионной болезни

А. Ю. Шитов, кандидат медицинских наук

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: декомпрессионная болезнь, функциональное состояние организма, резервные возможности организма, фармакологическая профилактика.

Заболеваемость водолазов острой декомпрессионной болезнью (ДБ) — специфическим заболеванием, возникающим вследствие пересыщения организма индифферентным газом, входящим в состав дыхательной смеси, и характеризующимся образованием газовых пузырьков в тканях организма из-за неадекватного снижения общего давления, несмотря на использование регламентированных методов профилактики, остается на уровне 2–3% случаев от общего количества человеко-спусков. В последние годы, в связи с развитием в России любительского подводного плавания (дайвинга), заболеваемость острой ДБ значительно выросла. По данным DAN (Divers Alert Network), за 2003 год в структуре всех профессиональных заболеваний людей, находившихся в условиях повышенного давления газовой и водной среды, доля ДБ составляла более 80% [23].

Основным специфическим методом лечения ДБ является лечебная рекомпрессия (повторное помещение под повышенное давление), методика проведения которой продолжает непрерывно совершенствоваться [12, 14, 29]. Однако риск рецидивов заболевания и развития хронической его формы, характеризующейся поражением сердечно-сосудистой, центральной нервной и опорно-двигательной системы, по-прежнему остается высоким. Нередко из-за полиморфизма жалоб таких больных и недостаточного знания специфики данной патологии практические врачи необоснованно назначают кон-

сультации многочисленных специалистов, что ведет к отсрочке специфического лечения и ухудшению прогноза заболевания.

Даже теперь, когда понимание лечебных и профилактических подходов значительно улучшилось, диагностика ДБ остается неполной и запутанной, а лечение и профилактика недостаточно определенными. Это связано, в первую очередь, с преобладанием легких форм заболевания (95% случаев) и особенностями современных подводных погружений, характеризующимися сокращением количества водолазов-профессионалов и увеличением числа водолазов-любителей (дайверов), среди которых имеются люди пожилого возраста, женщины и даже дети [18].

К сожалению, применение существующих схем лечения могло быть приемлемым в дни, когда в водолажном деле доминировали погружения водолазов-профессионалов. В настоящее время такие схемы едва ли применимы для любительского дайвинга и легких случаев ДБ, которые доминируют сегодня. Кроме того, остается неясной сама схема лечения ДБ. Является спорными не только длительность лечебной рекомпрессии, величина повышенного давления, характеристики применяемых дыхательных газовых смесей, но и сама необходимость ее проведения при таких формах ДБ.

Поэтому в настоящее время является актуальной задача разработки способов профилактики ДБ, основывающихся на исследовании патогенетических механизмов заболевания, привлечении медикаментозных средств и безмедикаментозном воздействии на ткани организма с целью снижения вероятности образования деком-

прессионных газовых пузырьков [3, 9, 13, 16, 17]. Эти способы должны учитывать функциональное состояние (ФС) организма, подвергающегося декомпрессии, которое в значительной мере определяет индивидуальную устойчивость человека к возникновению ДБ.

В настоящее время профилактика ДБ включает в себя мероприятия по выбору адекватного, физиологически обоснованного режима декомпрессии, профессиональный отбор наиболее устойчивых к ДБ водолазов, оперативное прогнозирование уровня внутрисосудистого декомпрессионного газообразования и повышение индивидуальной устойчивости организма к болезни, которое может быть достигнуто специфическими и неспецифическими методами. Остановимся на каждом из этих мероприятий подробнее.

Основой профилактики ДБ является выбор физиологически адекватного режима декомпрессии для каждого конкретного погружения под воду. Однако разработка режимов декомпрессии представляет крайне сложную научную задачу, поскольку любые методы их расчета являются продуктом трех основ: физиологических, физических и математических. По мнению ряда авторов, современные методы расчета режимов декомпрессии этим основам не удовлетворяют. Поэтому водолазы продолжают нуждаться в совершенствовании имеющихся и разработке новых, безопасных режимов декомпрессии [14, 21]. Кроме того, в настоящее время существует мнение, что если ДБ развивается, то это не всегда является следствием нарушения принятых режимов декомпрессии. Вероятно, полностью сократить риск возникновения ДБ невозможно. Однако часто-

ту ее возникновения можно снизить, если принять во внимание как можно большее количество факторов, влияющих на чувствительность организма к этой патологии. Важно отметить, что возникновение высокой интенсивности внутрисосудистого бессимптомного декомпрессионного газообразования и развитие острой ДБ легкой степени тяжести возможно при полном соблюдении действующих режимов декомпрессии, что (при систематическом возникновении), в свою очередь, увеличивает риск формирования хронической ДБ [9].

Мероприятия профессионального отбора предполагают под собой определение индивидуальной устойчивости человека к ДБ. При этом под устойчивостью к ДБ следует понимать способность организма переносить декомпрессию без нарушения нормального процесса насыщения организма от избытка индифферентного газа. Способность эта ограничена, поэтому при тестировании водолазов на устойчивость к ДБ у каждого испытуемого с помощью ультразвуковой локализации венозного кровотока определяется интенсивность декомпрессионной венозной газовой эмболии (ВГЭ) после 60-минутного насыщения азотом воздуха под давлением 0,4 МПа и декомпрессии в течение 63 мин по специально рассчитанному тестирующему режиму. Относительная устойчивость водолазов к ДБ характеризуется оценками: устойчив, среднеустойчив, неустойчив. Сопоставление результатов тестирования курсантов-водолазов с их заболеваемостью острой ДБ в период последующей служебной деятельности подтвердило надежность теста [4].

Широкие возможности оперативного прогнозирования риска возникновения ДБ появились с применением метода ультразвуковой диагностики интенсивности ВГЭ. Идея использования методики ультразвуковой локализации газовых пузырьков была высказана практически одновременно в нашей стране [4] и за рубежом [28]. Это позволило не только вести исследования с участием людей-добровольцев, не доводя до развития декомпрессионных нарушений, сравнивая по степени их тяжести и наблюдая за изменением уровня внутрисосудистого газообразования во время декомпрессии, но и определять индивидуальную устойчивость испытуемых к декомпрессионному

газообразованию. В настоящее время ультразвуковая диагностика внутрисосудистых декомпрессионных газовых пузырьков с успехом применяется не только в подводной, но и в авиационной медицине [21, 27], а ее методика продолжает непрерывно совершенствоваться [9]. Что же касается остальных инструментальных методов доклинической диагностики газовых пузырьков в кровеносном русле, то использование метода реографии, объемного анализа, голографии, масс-спектрометрии, газовой хроматографии, водородной полярографии и радиоизотопного метода представляет определенные трудности с точки зрения методической сложности и ограничено рамками научных исследований [14].

Повышение устойчивости организма к какому-либо фактору может быть осуществлено специфическими и неспецифическими методами [8]. Подтверждением этому служит концепция о том, что в любом адапционном процессе присутствуют два компонента — специфический (определяется особенностью физических и информационных характеристик адаптирующего фактора) и неспецифический (обуславливает развитие изменений, общих для любого процесса адаптации). Вследствие этого необходим поиск общих патофизиологических механизмов, обеспечивающих повышение устойчивости к экстремальным факторам. Для поиска таких механизмов при ДБ были опробованы многочисленные методики, основывающиеся на анализе физиологических, морфологических и биохимических показателей. В проведенных исследованиях было показано, что в наибольшей степени в качестве косвенных критериев, определяющих устойчивость к ДБ, подходят функциональные пробы сердечно-сосудистой и дыхательной систем [17], показатели свертывающей системы крови и водно-электролитного обмена [3, 16], фракционного состава белков плазмы крови и липидного обмена [6].

В настоящее время специфические методы профилактики ДБ представлены лишь гипербарической тренировкой. Основоположником этого метода по праву считается Дж.С.Холден. Им в 1937 году была впервые отмечена возможность повышения устойчивости к ДБ при многократных повторных погружениях под воду. Этот факт был неоднократно подтверж-

ден в более поздних исследованиях отечественных и зарубежных ученых, которыми была обоснована необходимость специальных тренировок водолазов для повышения их устойчивости к ДБ. Вместе с тем указанный метод, увеличивая способность организма противостоять ВГЭ, не уменьшает ее интенсивности, а иногда и повышает ее. Поэтому целый ряд авторов критически относится к указанному способу повышения устойчивости, считая, что так называемая «адаптация» может маскировать серьезные изменения в организме при декомпрессии, а видимое благополучие у адаптированных таким образом может в будущем обернуться значительным ущербом для здоровья [9].

Сомнения, высказываемые по поводу адаптации к ДБ, связанной с повторной компрессией-декомпрессией, заставляют обратить особое внимание на неспецифические способы повышения устойчивости к ДБ. Исследованиями последних 10–20 лет было установлено, что все эти методы должны быть направлены на расширение резервных возможностей организма путем влияния на системы, ответственные за транспорт и выведение газов (в первую очередь, сердечно-сосудистая, дыхательная и выделительная системы), а также контролирующую общее функциональное состояние организма — нервную систему [5, 9, 11]. Повышенный интерес связан еще и с тем, что специфические методы часто невозможно применить в экстремальных условиях [9].

Приоритет исследования и разработки неспецифических методов профилактики ДБ принадлежит отечественным ученым. И.П.Юнкин [20] впервые показал, что повышение устойчивости к ДБ может быть достигнуто при периодическом дыхании гипоксической смесью, а Л.К.Волков [5] продемонстрировал уменьшение ВГЭ при кратковременном повторном дыхании гиперкапническими смесями. Подобный эффект повышения устойчивости к ДБ обнаружен при использовании гипербарической оксигенации ($pO_2 = 0,15$ МПа, изопрессия 45 минут, 7 сеансов ежедневно, по 1 сеансу в день), которая приводит к выраженному и длительному (не менее 10 суток) повышению устойчивости испытуемых к декомпрессионной болезни [7]. Обнаружено также, что транскраниальное воздействие импульсным электрическим

током на центральную нервную систему (сила тока = 0,8–1,0 мА, длительность импульса — 0,28–0,30 мс, частота — 1000 Гц) повышает устойчивость испытуемых к ДБ после 5–7 ежедневных сеансов, по 1 сеансу в день [1].

Большое количество исследований, посвященных проблеме фармакологической профилактики ДБ, свидетельствует, с одной стороны, о перспективности этого направления, а с другой, об отсутствии приемлемого для практики результата. Выделяют два направления профилактического применения фармакологических препаратов: экстренное повышение устойчивости к ДБ при однократном приеме препарата (перед водолазными спусками в сложных условиях) и поддержание оптимально высокой устойчивости на протяжении длительного времени с помощью курсового приема лекарственных средств (актуально для водолазов и дайверов). Физиологические механизмы развития такой устойчивости в целом сводятся к улучшению реологических свойств крови, ликвидации тканевой гипоксии, активации микроциркуляции, уменьшению насыщения за счет снижения частоты сердечных сокращений и частоты дыхания (при компрессии и изопрессии) и увеличению насыщения (при декомпрессии) организма от индифферентных газов, а также к активации неспецифической резистентности организма [2, 16].

Показано, что применение препаратов поверхностно-активных веществ повышает устойчивость крыс к ДБ [3]. Препараты, имеющие анальгетическую активность (кетамин, оксибутират и тиопентал натрия), незначительно понижают летальность животных от ДБ [10], а актопротекторы (Бемитил, этомерзол) и ноотропы (пирацетам) снижают заболеваемость ДБ у морских свинок и уменьшают уровень декомпрессионного внутрисосудистого газообразования у испытуемых [17]. Имеются данные о профилактическом действии препарата яктона, применяемого для предупреждения переохлаждения.

Исследовалась профилактическая активность в отношении ДБ ряда препаратов (трифлуоперазан, фентоламин, клофибрат). Положительный эффект от их приема автором объясняется увеличением емкости микроциркуляторного русла (фентоламин, трифлуоперазан) и снижением уровня липопротеидов и триглицеридов (кло-

фибрат) [3]. Получены данные о значительном профилактическом действии гепарина в дозе 25 ед/кг в отношении ДБ у мышей и котов при введении за 5–20 мин до начала развития заболевания. Действие гепарина в этом случае связано не только с улучшением реологических свойств крови, но и с активацией липолиза [16]. В настоящее время с целью профилактики ДБ при регулярных водолазных спусках предлагается к использованию ацетилсалициловая кислота (Аспирин) и пентоксифиллин (Трентал), обладающие способностью препятствовать сладжу эритроцитов [15].

D. M. Dromsky et al. (1999) определяли профилактическую эффективность использования кортикостероидов при данной патологии. По их данным, применение метилпреднизолона у животных улучшало прогноз заболевания при легком его течении, но в то же время смертность у животных, имевших тяжелые формы ДБ, снижалась незначительно [24].

Средства для неингаляционного наркоза и анальгезии (трамадол, ибупрофен, налоксон) также проявили свое положительное профилактическое действие в отношении развития ДБ [10]. В последнее время появились данные, указывающие на профилактическую эффективность приема лидокаина (Лигнокаина хлоргидрата), связанные с уменьшением ишемии и отека головного мозга [26].

Многие исследователи (в основном зарубежные) видят дальнейшие перспективы использования фармакологических препаратов при ДБ в исследовании эффективности применения перфлюорокарбонатов [24]. Эффективность их применения обосновывают улучшением оксигенации тканей за счет повышения объема плазмы и улучшения микроциркуляции.

Профилактический эффект ДБ в ряде случаев был достигнут путем воздействия на организм различных раздражающих факторов (влиянием внешней среды и применением фармакологических препаратов). Так, стимуляция симпатoadренальной системы в ответ на травму и введение раствора адреналина хлорида оказалась довольно действенным средством для профилактики ДБ [19]. Эффект повышения устойчивости в данном случае может быть объяснен явлением «перекрестной адаптации», развивающейся в ответ на воздействие какого-либо

внешнего раздражителя. Таким образом, организм, адаптированный к действию одного фактора, становится менее чувствительным к влиянию других воздействий [8]. На этом же принципе основана методика с дыханием в нормоксической нормобарической среде гиперкапническими смесями [5]. В экспериментальных исследованиях с внутривенным введением животным перед погружением этилового спирта было показано снижение их заболеваемости острой ДБ, при неизменном уровне внутрисосудистого газообразования [25].

Также было показано, что гипербарическая оксигенация (ГБО) не только повышает резистентность испытуемых к ДБ с сохранением эффекта не менее 9 суток, но и является способом экстренной профилактики и лечения при высокой ВГЭ и возникновении мышечно-суставной формы ДБ [7]. В данном случае эффект ГБО определяется воздействием на такое звено патогенеза ДБ, как нарушение метаболизма, проявляющееся в снижении активности и сокращении возможностей систем неферментативных окислителей (система цитохромоксидазы) вследствие ишемического повреждения тканей. Последнее положение нашло свое применение во вновь разработанных режимах лечебной рекомпрессии с использованием кислорода, отраженных в руководящих документах (ПВС ВМФ — 2002, Единые правила безопасности труда на водолазных работах).

В последнее время с целью профилактики ДБ активно исследуются возможности химического связывания растворенных в организме индифферентных газов с помощью специальных катализаторов. Сущность этих идей состоит в том, чтобы связать индифферентный газ (например, водород) с кислородом, также пересыщающим ткани организма при водолажном погружении. Главная трудность в решении этой задачи определяется химической индифферентностью газов, использующихся в водолазной практике и сложностью регулирования концентрации газов, насыщающих организм. В экспериментах на морских свинках установлена тенденция уменьшения заболеваемости ДБ и снижение гибели животных при введении в организм катализатора реакции окисления водорода кислородом (комплекса моноаланина платины с триптофаном и боргидридом или

тирозина). Автор полагает, что практически реализовать эту идею можно при использовании на глубинах более 60 м смесей с содержанием кислорода до 4%, а при декомпрессии — смесей с таким же содержанием водорода, но с высоким содержанием кислорода [13, 14].

Таким образом, на современном этапе развития подводной медицины наиболее эффективны мероприятия по профилактике ДБ. В этой связи преимущества неспецифических методов повышения устойчивости организма к ДБ очевидны. Они лишены главного недостатка специфических тренировок организма — способности маскировать вред, причиняемый здоровью бессимптомным декомпрессионным газообразованием. К тому же неспецифические методы, улучшающие ФС организма и расширяющие его резервные возможности, увеличивают выносливость и физическую работоспособность — качества, необходимые профессиональному водолазу. Дальнейшая разработка эффективных неспецифических методов повышения устойчивости к ДБ, применение которых возможно как в плановом порядке, так и в экстремальных условиях, представляет путь профилактики острой и особенно хронической ДБ. Очевидно, что для профилактики ДБ путем повышения устойчивости к декомпрессии требуются совместные усилия специалистов в области физиологии, биологической физики и фармакологии. Поэтому проблема разработки таких способов является комплексной задачей современной медицины и пока очень далека от окончательного решения. ■

Литература

- Бухарин В. А. Применение нормобарической оксигенации транскраниального воздействия импульсным электрическим током для восстановления работоспособности моряков. Тезисы докладов 3-й Всеармейской научно-практической конференции «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных». СПб.: ВМедА, 1997. С. 104–105.
- Винничук Н. Н. О ферментативно-гормональном статусе организма в условиях повышенного давления газовой среды и при декомпрессионной болезни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: ВМедА, 1975. 24 с.
- Власов В. В. Устойчивость организма к декомпрессии и некоторые пути ее повышения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: ВМедА, 1979. 14 с.
- Волков Л. К. Исследование закономерностей декомпрессионного газообразования в живом организме методикой ультразвуковой локализации. Дис. ... канд. мед. наук. Л.: ВМедА, 1975. 160 с.
- Волков Л. К., Мясников А. А. О возможности повышения устойчивости водолазов к декомпрессионной болезни методом тренировки организма в гиперкапнической среде // Морской медицинский журнал. 1996. № 1. С. 10–11.
- Зараковский Г. М. К вопросу о механизме способности организма удерживать индифферентный газ в состоянии пересыщения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1959. 18 с.
- Кулешов В. И., Мясников А. А., Чернов В. И., Сонин Л. Н., Мясников А. П., Ю. Г. Бойко. Повышение устойчивости организма к возникновению и развитию декомпрессионной болезни с помощью гипербарической оксигенации // Гипербарическая физиология и медицина. 1997. № 4. С. 1–10.
- Медведев В. И. Устойчивость физиологических и психологических функций человека при действии экстремальных факторов. Л.: Наука, 1982. 104 с.
- Мясников Ал. А. Физиологическое обоснование неспецифических методов повышения устойчивости организма к декомпрессионной болезни. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1999. 289 с.
- Мясников Ан. А., Фролов Б. М., Винничук Н. Н. Влияние предварительного введения средств для неингаляционного наркоза и анальгезии на защиту организма от декомпрессионной болезни. В кн.: Медико-биологические проблемы декомпрессии. М., 1991. С. 62–64.
- Мясников А. А., Кулешов В. И., Чернов В. И., Шитов А. Ю., Зверев Д. П. Питьевой режим водолазов и индивидуальная устойчивость организма к декомпрессионной болезни // Воен.-мед. журн. 2007. Т. 328, № 3. С. 49–52.
- Назаркин В. Я., Юнкин И. П. Материалы к обоснованию режимов лечебной рекомпрессии при декомпрессионной болезни и баротравме легких // Патол. физиол. и экспер. терап. 1969. № 3. С. 13–16.
- Нессирю Б. А. О методе радикального решения проблемы декомпрессии водолазов. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2005. 28 с.
- Нессирю Б. А. Физиологические основы декомпрессии водолазов-глубоководников. СПб.: ООО «Золотой век», 2002. 448 с.
- Свистов А. С., Мясников А. А., Бойко Ю. Г., Чум А. В. О профилактическом применении антиагрегантов при регулярных водолазных спусках. Тезисы докладов 6-й Всеармейской научно-практической конференции «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных». СПб.: ВМедА, 2006. С. 72–74.
- Советов В. И. Изменения в системе крови при пересыщении организма азотом и пути их предупреждения. Дис. ... канд. мед. наук. Л.: ВМедА, 1977. 230 с.
- Сонин Л. Н. Физиологическое обоснование лечения декомпрессионных нарушений. Дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 1998. 174 с.
- Ушаков С. С. Состояние нервной системы при воздействии повышенного давления водной и газовой среды. Дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 166 с.
- Цыганов И. В., Тихонова Л. С. Использование упреждающих реакций организма для профилактики развития патологического процесса (на примере декомпрессионной болезни). В кн.: Медико-биологические проблемы декомпрессии. М., 1991. С. 81–84.
- Юнкин И. П. Повышение устойчивости животных к декомпрессионной болезни путем адаптации их к гипоксии при нормальном барометрическом давлении // Бюл. эксп.-рим. биологии и медицины. 1969. Т. 68, № 9. С. 26–29.
- Behnke A. R. The squareroot principle in the calculation of one-stage (no-step) decompression tables // Undersea Biomed. Res. 1979. Vol. 6, № 4. P. 357–365.
- Conkin J., Powell M. R. Lower body adinamia as a factor to reduce the risk hypobaric decompression sickness // Aviat. Space Environ Med. 2001. № 72. P. 202–214.
- DAN Report on Decompression illness, Diving Fatalities and Project Dive Exploration. The DAN Annual Review of Recreational Scuba Diving Injuries and Fatalities: 2005 Edition (Based on 2003 Data) © — Divers Alert Network, 140 p.
- Dromsky D. M., Fahlman A., Spiess B. D. Treatment of severe decompression sickness in swine Oxygen (™), a perfluorocarbon emulsion // Undersea Hyperb. Med. 2000. 27 (suppl.), № 67. P. 51–55.
- Eckenhoff R. G., Olstad C. S. Ethanol and venous bubbles after decompression in humans // Undersea Biomed Res. 1991. Vol. 18. P. 47–51.
- Mutzbauer T. S., Ermisch J., Tetzlaff K. et al. Low dose lidocaine as adjunct for treatment of decompression illness // Undersea Hyperb. Med. 1999. Vol. 26 (suppl.), № 15. P. 35–48.
- Nishi R. Y., Brubakk A. O., Eftedal O. S. Bubble detection // Bennett and Elliot's physiology and medicine of diving, 5th edition. 2003, Great Britain by MPG Books Ltd, Boodmin, Cornwall. P. 501–530.
- Spenser M. P., Campbell S. D., Sealy J. L., Henry F. C., Linberg J. Experiments on decompression bubbles in the circulation using ultrasonic and electromagnetic flowmeters // J. Occup. Med. 1969. Vol. 11, № 5. P. 238–244.
- Workman R. D. Other medical problems associated with exposure to pressure // Fundamentals of hyperbaric medicine. Washington, 1966. 468 p.

Эхографические характеристики поражений щитовидной железы у детей Астраханской области

Н. Ю. Отто*

Г. Р. Сагитова**, доктор медицинских наук, доцент

*ГУЗ «Областная детская клиническая больница имени Н. Н. Силищевой»,

**АГМА, Астрахань

Ключевые слова: зоб, йододефицит, тиреотоксикоз, тиреотропный гормон, антитела к ТПО, ультразвуковое исследование, диффузная неоднородность, кальция йодид.

Педиатры и эндокринологи констатируют, что среди детей, особенно девочек, отмечается увеличение заболеваемости щитовидной железы.

Для участковых педиатров актуальными становятся такие вопросы: «С чем мы связываем данную ситуацию? Какое обследование необходимо проводить в амбулаторных условиях? Как трактовать результаты обследования? В каком случае требуется углубленное стационарное обследование и лечение?»

При обследовании пациентов с подозрением на патологию щитовидной железы специалистами широко используется ультразвуковая диагностика, которая позволяет не только оценить размеры щитовидной железы, но и выявить изменения в ее структуре. Не менее важно, что этот метод диагностики из числа неинвазивных, неагрессивных, не несущих психологической нагрузки на растущий организм.

Имеющиеся собственные наблюдения мы бы хотели представить, прежде всего, специалистам первичного звена здравоохранения. Именно от своевременности тактики ведения и правильной интерпретации результатов эхографической картины щитовидной железы зависит дальнейшее течение и исход заболевания¹. Работа проводилась на базе ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой» г. Астрахани с 1994 по 2010 гг.

В большей части случаев, несмотря на увеличение щитовидной железы, имеет место эндемический зоб, выявляемый в регионах с йодным дефицитом, при котором не требуется госпитализация ребенка в стационар. Для описания данного заболевания используют термины: юношеский, пубертатный, диффузно-нетоксический, простой, эутиреоидный (то есть без нарушения функции) зоб.

В 2003 г. Министерством здравоохранения Астраханской области, сотрудниками Астраханской государственной медицинской академии, с участием врачей-эндокринологов города и области в рамках мероприятий региональной целевой программы «Профилактика йододефицитных заболеваний» проводилось обследование на «эндемичность» с использованием проекта «Тиромобиль». Частота увеличения щитовидных желез среди учащихся школ города и области в возрасте 8–11 лет варьировала от 17,5% до 30%. Медиана

концентрации йода в моче соответствовала средней степени йодной недостаточности — 26 мкг/л. Показатели содержания йода в моче варьировали от 18,8 до 30,4 мкг/л.

Для сравнения: по данным скрининговых исследований, проведенных в 1995–1998 гг. сотрудниками Эндокринологического научного центра, частота увеличения щитовидных желез среди учащихся школ г. Москвы варьировала от 7,3% до 12,5%, достигая в отдельных возрастных категориях 15%, а медиана концентрации йода в моче соответствовала легкой степени йодной недостаточности — 72 мкг/л [2].

В подавляющем большинстве случаев в условиях легкого и умеренного йодного дефицита небольшое увеличение щитовидной железы обнаруживается только при целенаправленном обследовании. Сам по себе факт умеренного увеличения щитовидной железы при нормальной функции последней практически не отражается на работе других

¹ Изображение органа на экране ультразвукового аппарата представляется в черно-белом виде, где все акустические эффекты распределены по диапазону от абсолютно черного до абсолютно белого по «серой» шкале. В зависимости от того, какую насыщенность (яркость) серого цвета имеет исследуемая ткань, говорят об ее эхогенности. Нормальной традиционно считается эхогенность паренхиматозных органов — печени, селезенки, поджелудочной железы, отражение от которых УЗ-лучей в норме примерно одинаковое. Если имеются патологические образования, то их эхогенность сравнивается с нормальной. Образования, имеющие приблизительно равную эхогенность с окружающими тканями, называется изоэхогенными. Структуры, имеющие большую яркость, описываются как образования повышенной эхогенности, или эхогенные (к ним относятся костная ткань, конкременты, гемангиомы). Структуры меньшей яркости по сравнению с нормальной описываются как гипоехогенные. Анехогенными являются все акустически прозрачные, то есть полностью пропускающие ультразвуковые лучи, структуры. Они выглядят абсолютно черными (кровь, моча, желчь) [1].

органов и систем [3]. Поэтому ребенок чаще всего не предъявляет никаких специфических жалоб и не производит впечатления тяжелобольного. Поэтому о йододефицитном зобе в литературе говорят как о признаке «скрытого голода». Ни о каком явно выраженном и клинически манифестном нарушении функции щитовидной железы речи пока не идет. В принципе, зоб для того и формируется, чтобы предотвратить развитие гипотиреоза.

Для лечения эутиреоидного эндемического зоба, как правило, достаточно назначение препаратов йода (калия йодид) в физиологической дозе, то есть 100–200 мкг в сутки. Эффективность лечения оценивается через 6 месяцев после его начала. В случае тенденции к уменьшению размеров щитовидной железы продолжают терапию в течение 1,5–2 лет. После отмены калия йодида рекомендуют употребление йодированной соли. Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 месяцев не произошло нормализации размеров щитовидной железы, то показано применение левотироксина (L-тироксина) внутрь утром за 30 минут до завтрака в дозе 2,6–3 мкг/кг массы тела в сутки в комбинации с 100–200 мкг йода (калия йодида) в день, длительно [2]. Адекватная доза L-тироксина подбирается в соответствии с уровнем тиреотропного гормона в сыворотке крови пациента. После нормализации размеров щитовидной железы по данным ультразвукового исследования, проводимого каждые 6 месяцев, рекомендуется переход на длительный прием профилактических доз йода (рис. 1).

При рассмотрении структуры патологии щитовидной железы у детей Астраханской области в динамике видно, что на долю однородных форм зоба в 1994 г. приходилось 86,4%, а к 1998 г. процент однородных форм зоба уменьшился и составлял уже 34,2%, то есть сократился в 2,5 раза. Неоднородные формы зоба с 1994 г. выросли к 1998 г. по данным динамического осмотра более чем в 5 раз (рис. 1). Скорее всего, данная ситуация была вызвана йодным дефицитом.

Основную роль в патогенезе йододефицитного зоба отводят аутокринным ростовым факторам (АРФ), в частности инсулинподобному ростовому фактору 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальному ростовому фактору (ЭРФ) и фактору роста фибробластов, которые в условиях дефицита йода в щитовидной железе оказывают мощное стимулирующее воз-

действие на тиреоциты, вызывая увеличение объема щитовидной железы и нарушение ее структуры [4].

Нами установлено, что у детей с эутиреоидным зобом в щитовидной железе чаще выявляются такие эхографические изменения, как диффузная неоднородность структуры (83,3%), гипоехогенные включения в ткани железы (50%), повышенная васкуляризация (33,3%), в равной степени визуализируются гиперэхогенные, анэхогенные включения (по 16,7%), однородность структуры железы всего в 16,7% случаев, и только у 1/6 обследованных не выявлено никаких включений.

При выявлении диффузно-неоднородной структуры в круг «подозреваемых» заболеваний входит хронический аутоиммунный тиреоидит и диффузно-токсический зоб. Этиология и патогенез хронического аутоиммунного тиреоидита заключается в следующем: наследуемый дефект функции Т-супрессоров приводит к стимуляции Т-хелперами продукции цитостимулирующих или цитотоксических антител к тиреоглобулину, коллоидному компоненту или микросомальной фракции. В зависимости от преобладания цитостимулирующего или цитотоксического действия антител выделяют гипертрофическую и атрофическую формы аутоиммунного тиреоидита. При ассоциации с HLA-B8 и DR5 происходит преимущественная выработка цитостимулирующих антител и формирование гипертрофической формы хронического аутоиммунного тиреоидита, а при ассоциации HLA-DR3, при преимущественной выработке цитотоксических антител, формируется атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита [4].

У детей Астраханского региона чаще встречается гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита (зоб Хашимото) — 81,3%, атрофическая форма выявлена всего у 6,2% пациентов.

Диагностическими критериями зоба Хашимото являются: зоб, наличие антител к тиреоидной пероксидазе или микросомальной фракции, наличие характерных ультразвуковых изменений структуры щитовидной железы [5].

У детей с хроническим аутоиммунным тиреоидитом могут регистрироваться и другие аутоиммунные заболевания эндокринного и соматического генеза, что может свидетельствовать о врожденной предрасположенности к аутоиммунным реакциям. В нашем отделении проходили лечение дети, у которых аутоиммунный тиреоидит соче-

тался с сахарным диабетом 1-го типа, диффузно-токсическим зобом, аутоиммунной алопецией. Причем в сравнении с 1994 г. удельный вес пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом вырос в 5 раз.

В литературе описывается, что для аутоиммунного тиреоидита свойственны ультразвуковые признаки в виде неоднородности структуры, снижение эхогенности (отсутствие диффузной эхогенности), утолщение капсулы, иногда наличие кальцификатов в ткани щитовидной железы [5]. Однако собственные данные эхографических изменений имеют свои особенности. Нами установлено, что у детей с аутоиммунным тиреоидитом чаще всего визуализируются такие изменения, как диффузная неоднородность структуры (87,5%), увеличение железы (81,3%), наличие гипо-, гипер- и анэхогенных включений (56,3%), отсутствие включений (43,7%) (представлены в порядке убывания). Сниженная эхогенность щитовидной железы встречалась у 50% детей, а повышенная эхогенность и васкуляризация у 31,3% соответственно, наличие фиброзных тяжей у 18,7%. Причем фиброзные тяжи встречались только при хроническом аутоиммунном тиреоидите.

Таким образом, наиболее характерные УЗИ-признаки для хронического аутоиммунного тиреоидита по нашим данным — это увеличение щитовидной железы, диффузная неоднородность структуры, сниженная эхогенность, наличие фиброзных тяжей в 1/5 случаев и в более половине случаев наличие включений (гипо-, гиперэхогенных) в ткани железы.

У всех пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (100%) при обследовании выявлены очень высокие титры антител к тиреоидной пероксидазе. Минимальный показатель составил 109,7 Ед/мл, максимальный 962,8 Ед/мл. Поэтому показатель антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) менее 100 Ед/мл расценивался как сомнительный. В 40% у детей с хроническим аутоиммунным тиреоидитом выявлен гипотиреоз, когда уровень тиреотропного гормона (ТТГ) увеличивался и находился в диапазоне от 4,9 до 14,7 мкМЕ/мл (при норме до 3,6). Однако наличие приобретенного гипотиреоза у детей расценивалось как результат аутоиммунного тиреоидита [6].

Показаниями к лечению левотироксином при хроническом аутоиммунном тиреоидите являются клинический и субклинический гипотиреоз и зоб при показателе ТТГ на верхней границе нормы 2–3,5 мкМЕ/мл [6, 8].

Левотироксин следует назначать в адекватной дозе. Критерием адекватности следует считать достижение нормального уровня ТТГ, оптимальным диапазоном ТТГ при лечении левотироксином является диапазон 0,5–2,0 мкМЕ/мл [6].

В настоящее время одним из распространенных заболеваний щитовидной железы у детей является диффузный токсический зоб. Если в 1994 г. не зарегистрировано ни одной госпитализации с диффузно-токсическим зобом в эндокринологическое отделение ОДКБ г. Астрахани (рис. 1), то в 1998 г. процент госпитализаций с данным диагнозом составлял 8,8%, а в 2008 г. данная патология выросла в 2,5 раза и составила 22,3%.

Тиреотоксикоз — патологическое состояние диффузно-токсического зоба, развивающееся в результате воздействия избыточного количества гормонов щитовидной железы на органы и системы организма. Заболевание проявляется такими признаками: ребенок становится раздражительным, плаксивым, беспокойным, быстро устает. Несмотря на хороший аппетит, худеет, беспокоят сердцебиение, перебои в сердце, повышенная потливость, дрожь в руках и во всем теле, кожа становится влажной и горячей, в ряде случаев появляется офтальмологическая симптоматика — блеск глаз, экзофтальм, редкое мигание, слезотечение. Патогенез данного заболевания — наследуемый дефект Т-супрессоров, приводящий к образованию запрещенных клонов Т-хелперов, стимулирующих образование аутоантител, связывающихся с рецепторами тиреотропного гормона на фолликулярных клетках щитовидной железы, что приводит к диффузному увеличению железы и стимуляции выработки тиреоидных гормонов [5]. Пациенты с диффузно-токсическим зобом нуждаются в обследовании и лечении в условиях стационара, так как назначаемая тиреостатическая терапия может давать осложнения в виде аллергической реакции, агранулоцитоза. Эхографические изменения структуры и размеров железы при диффузно-токсическом зобе выглядят так: чаще всего железа увеличена в размерах (79%), диффузно-неоднородная (93%), эхогенность снижена (58%), гипоэхогенные включения визуализируются в 43%, повышенная васкуляризация и эхогенность всего в 28,5%. Причем в половине случаев включений в железе не обнаружено (рис. 2).

Как видно на рис. 2, сниженная эхогенность встречалась чаще при диффузно-токсическом зобе.

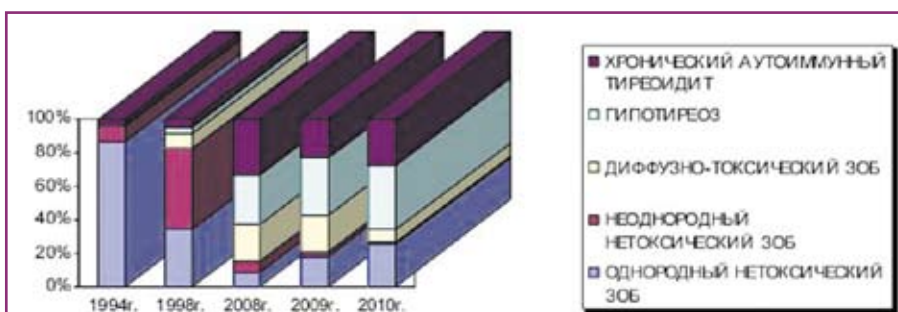


Рис. 1. Структура патологии щитовидной железы с 1994–2010 гг.

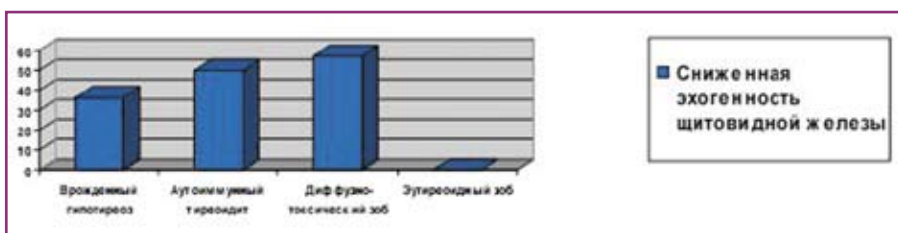


Рис. 2. Эхогенность щитовидной железы (по данным УЗИ, %)

Наиболее характерные УЗИ-признаки, выявленные у детей с диффузно-токсическим зобом, — увеличенная щитовидная железа с диффузно-неоднородной структурой, сниженной эхогенности, в половине случаев железа содержит включения, чаще гипоэхогенные, имеет повышенную васкуляризацию.

УЗИ-картина напоминает аутоиммунный тиреоидит, так как оба заболевания имеют аутоиммунную природу.

Уровень свободного тироксина в сыворотке крови пациентов с диффузно-токсическим зобом был повышенным или высоким и колебался в диапазоне от 25,6 до 142,5 пмоль/л (при норме до 21), а уровень ТТГ очень низким: в диапазоне от 0,009 до 0,11 мкМЕ/мл (при норме 0,32–3,6). Тиреотропный гормон при диффузно-токсическом зобе был снижен в 100% случаев.

Важное место в структуре заболевания щитовидной железы по нашим данным занимает врожденный первичный гипотиреоз. Скрининг на врожденный гипотиреоз, который стал проводиться в Астраханской области с 2007 г., позволяет диагностировать заболевание при рождении.

В ходе исследования установлено, что при первичном врожденном гипотиреозе наиболее часто выявляется гипоплазия щитовидной железы (72,7%), суммарный объем щитовидной железы находился в диапазоне от 0,17 до 1,0 см³. Как известно, благоприятное умствен-

ное развитие можно ожидать только при начале лечения левотироксином в первый месяц жизни ребенка. Низкий уровень тиреоидных гормонов, особенно в первые месяцы жизни, приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, снижает накопление липидов, гликопротеидов в нервной ткани, что в конечном итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейрона, проводящих путях мозга. Следствием этих патологических процессов является развитие умственной отсталости, задержка психофизического развития. При рождении в 85–90% случаев клинические проявления гипотиреоза отсутствуют. Концентрация ТТГ в сыворотке крови ребенка, взятой на 4–5 день жизни из пятки, не должен превышать 20 мкЕд/мл. При концентрации ТТГ 50–100 и выше мкЕд/мл сразу после взятия крови из вены для повторного исследования гормонов щитовидной железы назначается заместительная терапия левотироксином. Начальная дозировка составляет 12,5–25–50 мкг/сут или 8–10–12 мкг/кг/сут [9, 10]. Нами определено, что для первичного врожденного гипотиреоза характерны ультразвуковые изменения в виде значительного уменьшения размеров (72,7%), диффузной неоднородности структуры (63,6%), повышенной эхогенности (63,6%). Включения в виде кист и узлов, повышенная васкуляризация не характерны для первичного врожденного гипотиреоза. Повышенная эхогенность щито-

видной железы чаще встречалась при врожденном гипотиреозе.

Для эутиреоидного зоба характерны размеры в диапазоне 10–35 см³, для диффузно-токсического зоба — 19,8–103,2 см³, для хронического аутоиммунного тиреоидита — 9,8–46,1 см³.

Анализируя возможные причины, которые негативно влияют на морфологическое и функциональное состояние щитовидной железы у детей Астраханской области, не исключается прямая связь структурных изменений в щитовидной железе с природно-геохимическими и техногенными рисками (наличие газовой промышленности, развитой сельскохозяйственной деятельностью в регионе). Например, из химических веществ, загрязняющих питьевую воду, в структуре суммарного канцерогенного риска наибольший удельный вес приходится на риск от содержания мышьяка в питьевой воде, который превышает допустимое значение. В некоторых районах Астраханской области, таких как Енотаевский, Наримановский, отмечается снижение содержания в окружающей среде такого микроэлемента, как алюминий, в Енотаевском, Лиманском, Красноярском районах снижено содержание кобальта, данные микроэлементы участвуют в регуляции функции щитовидной железы, делении клеток. В Черноморском, Енотаевском, Наримановском, Лиманском, Камызякском районах снижено содержание селена, обладающего мощным антиоксидантным и протективным действием на клетки щитовидной железы, что увеличивает риск развития узловых и опухолевых образований в 4 раза. На большей части территории Астраханской области низкий уровень витаминов А и Е, которые являются естественными антиоксидантами [11].

Резюмируя данные литературы и материалы собственных наблюдений за 16-летний период, первичному звену здравоохранения, а также детским эндокринологам мы рекомендуем:

1. В условиях йодного дефицита взрослому количеству неоднородных форм зоба, что требует дифференциальной диагностики между эндемическим (эутиреоидным, юношеским) зобом и хроническим аутоиммунным тиреоидитом. Для этого исследуются антитела к тиреоидной пероксидазе (антитела к ТПО). Диагностический титр антител к ТПО, учитывая практику нашего отделения, должен быть выше 100 Ед/мл.

2. Дети с аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунным тиреоидитом

и диффузно-токсическим зобом) являются угрожаемыми по другим аутоиммунным заболеваниям, таким как сахарный диабет, В₁₂-дефицитная анемия, витилиго, ревматоидный артрит и др.

3. Пациенты с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, как и пациенты с эутиреоидным зобом, в регионе с йодным дефицитом могут получать физиологические дозы йода (100–200 мкг в сутки).

4. При первичном обращении ребенка с патологией щитовидной железы необходимо проводить УЗИ щитовидной железы, исследовать кровь на гормоны: свободный тироксин (св. Т₄), ТТГ.

5. Показанием к заместительной терапии левотироксином является хронический аутоиммунный тиреоидит с наличием зоба при показателях ТТГ выше 1,0 мкМЕ/мл или наличие клинического или субклинического гипотиреоза, а также эндемический зоб (диффузно-нетоксический, эутиреоидный) при отсутствии эффекта от лечения калия йодидом (Йодомарином) через 6 месяцев.

6. Динамика по УЗИ и гормонам щитовидной железы оценивается 1 раз в 6 месяцев.

7. При получении пациентом левотироксина адекватность лечения оценивается по уровню тиреотропного гормона 1 раз в 6 месяцев детям старше одного года, а до года по уровню свободного Т₄ или общего Т₄ (при врожденном гипотиреозе) каждые 3 месяца.

8. Дети с диффузно-токсическим зобом должны в дебюте получать тиреостатическое лечение в условиях стационара до наступления эутиреоза, поддерживающее лечение проводится в амбулаторных условиях.

9. При дифференциальной диагностике заболеваний щитовидной железы необходимо учитывать данные УЗИ:

- Сниженная экзогенность щитовидной железы по данным УЗИ чаще встречается при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (аутоиммунном тиреоидите и диффузно-токсическом зобе).
- Повышенная экзогенность в 2 раза чаще встречается при врожденном гипотиреозе, но может быть при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы.
- При простом (эндемическом, нетоксическом) зобе экзогенность щитовидной железы в норме.
- Гипоэкзогенные, гиперэкзогенные включения встречаются при диффузном нетоксическом зобе, хроническом аутоиммунном тиреоидите, диффузно-токсическом зобе.

- Для первичного врожденного гипотиреоза характерна гипоплазия щитовидной железы и отсутствие каких-либо включений в ее структуре.
- Фиброзные тяжи встречаются только при хроническом аутоиммунном тиреоидите.
- Повышенная васкуляризация щитовидной железы больше характерна для аутоиммунных заболеваний железы.
- Повышенная васкуляризация щитовидной железы не встречается при врожденном гипотиреозе.
- Наибольшие размеры щитовидной железы характерны, прежде всего, для диффузно-токсического зоба, но могут встречаться и при хроническом аутоиммунном тиреоидите. ■

Литература

1. Очирова Э. А. Как «выглядит» почка при диабете. Методы исследования при диабете (ультразвуковая диагностика) // Планета Акку-Чек. 2010. № 2. 28 с.
2. Эндемический зоб: информационное письмо № 8. Составители Э. П. Касаткина, В. А. Петеркова, М. Ю. Мартынова и др. М.: РАМН ЭНЦ, 2000. 10 с.
3. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа. М.: Международный фонд охраны матери и ребенка, 2005. 48 с.
4. Фадеев В. В. Патогенетическая терапия эутиреоидного зоба // Consilium Medicum. 2002, т. 4. № 10. С. 516–520.
5. Денисов И. Н., Шевченко Ю. Л. 2000 болезней: справочник-путеводитель практикующего врача. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 1343 с.
6. Петеркова В. А., Семичева Т. В., Касаткина Л. Н. и др. Консенсус. Аутоиммунный тиреоидит у детей: клинические рекомендации по диагностике и лечению. М.: Берлин-Хеми, 2002. 8 с.
7. Герасимов Г. А. Рекомендации по лечению препаратами гормонов щитовидной железы и йода: методическое пособие. М.: Берлин-Хеми, 1999. 15 с.
8. Схемы лечения. Эндокринология / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2007. 304 с.
9. Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б. Врожденный гипотиреоз у детей (ранняя диагностика у детей). М.: Берлин-Хеми, 1999. 23 с.
10. Скрининг программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза: методические рекомендации. Министерство здравоохранения и медицинской промышленности; под ред. акад. РАМН И. И. Дедова. М.: МСЗН РФ, 1996. 24 с.
11. Атлас здоровья населения Астраханской области. Астрахань: Государственное предприятие Астраханской области «Издательско-полиграфический комплекс «Волга», 2010. 160 с.

Холера

Г. К. Аликеева, кандидат медицинских наук

Н. Д. Ющук, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Н. Х. Сафиуллина, кандидат медицинских наук

А. В. Сундуков, доктор медицинских наук, профессор

Г. М. Кожевникова, доктор медицинских наук, профессор

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: антропонозная инфекция, синдром электролитной диареи, изотоническое обезвоживание, снижение температуры тела, оральные регидратационные соли, Квартасоль, Хлосоль, этиотропная терапия, оральные вакцины против холеры.

Окончание. Начало статьи читайте в журнале «Лечащий Врач» № 10, 2011.

Лечение. Больные холерой и вибрионосители подлежат экстренной госпитализации в специализированные или временные стационары. Основу лечения составляет патогенетическая терапия, цель которой заключается в восстановлении и сохранении водно-электролитного равновесия в организме. По мнению Carpenter с соавт. (1966), при правильно проводимой водно-электролитной терапии даже без использования других медикаментов летальность снижается практически до нуля. До 80% пациентов можно с успехом лечить, если своевременно предоставлять им оральные регидратационные соли (стандартный пакет ОРС ВОЗ/ЮНИСЕФ). Антибактериальная терапия не играет решающей роли, но повышает эффективность регидратационной терапии: уменьшает длительность и объемы диареи, сокращает сроки вибрионоительства.

Патогенетическая терапия при лечении больных с обезвоживанием II–IV степени проводится в два этапа:

- I этап регидратации — восстановление потерь жидкости и солей, которые имели место до начала лечения;
- II этап — коррекция продолжающихся потерь организмом до появления оформленного стула.

Адекватность проведения I этапа водно-электролитной терапии зависит от двух слагаемых:

- 1) определения степени обезвоживания больного;
- 2) исследования массы его тела.

Особенно ответственным является этап первичной регидратации для больных с III–IV степенью обезвоживания. Больного после взвешивания на амбарных весах или койке-весах укладывают на холерную кровать — брезентовую раскладушку с отверстием (20–35 см в диаметре) в области расположения ягодич, под которым устанавливается полиэтиленовое ведро с делениями по 0,5 литра со свешивающимся рукавом из клеенки вокруг отверстия. Производится венопункция или веносекция и после забора пробы (1–3 мл) крови начинается струйное введение полиионных растворов. Определяя степень обезвоживания по клинико-лабораторным данным, а также соответствующие потери в процентах и массу тела, можно легко определить величину потери жидкости и объем раствора, который необходимо ввести больному на I этапе лечения.

Пример расчета. У больного с массой тела 70 кг дегидратация III степени. При III степени дегидратации потеря жидкости относительно массы тела составляют 7–9% (в среднем 8%), то есть потеря жидкости равна 5,6 л.

Это количество жидкости необходимо ввести больному внутривенно на I этапе лечения. Скорость введения больным с обезвоживанием II–IV степени должна быть от 70 до 120 мл/мин с тем, чтобы возместить имеющиеся потери в течение 1,5–2 ч.

Для внутривенной регидратации целесообразно использование растворов Квартасоль и Хлосоль. Раствор Квартасоль в 1 л апиригенной дистиллированной воды содержит: натрия хлорида 4,75 г, натрия ацетата 2,6 г, натрия бикарбоната 1 г, калия хлорида 1,5 г. Раствор Хлосоль имеет в том же объеме воды: натрия хлорида 4,75 г, натрия ацетата 3,6 г, калия хлорида 1,5 г. Менее целесообразно использование растворов Трисоль и Ацесоль. Состав раствора Трисоль (на 1 л): натрия хлорида 5 г, натрия гидрокарбоната 4 г, калия хлорида 1 г. Раствор Ацесоль содержит на 1 л апиригенной воды: натрия хлорида 5 г, натрия ацетата 2 г, калия хлорида 1 г. В солевом растворе Трисоль содержится избыточное количество натрия гидрокарбоната, что создает угрозу перехода ацидоза в алкалоз. Кроме того, в растворах Трисоль и Ацесоль содержится недостаточное количество калия. Если у больного гиперкалиемия, необходимо использовать раствор Дисоль (натрия хлорида 6 г, натрия ацетата 2 г). Абсолютно противопоказаны при обезвоживании коллоидные рас-

творы (гемодез, реополиглюкин, полиглюкин).

Практические рекомендации при проведении регидратационной терапии:

- 1) при декомпенсированном обезвоживании введение растворов должно проводиться только струйно в крупные венозные сосуды;
- 2) струйное вливание жидкости прекращают только после ликвидации декомпенсированного обезвоживания;
- 3) наличие рвоты, тем более повторной, даже в небольшом объеме, несмотря на уменьшающееся количество испражнений, является показанием для продолжения интенсивной регидратационной терапии;
- 4) преобладание объема мочи над объемом испражнений позволяет предсказать время нормализации стула за 6–12 ч и, следовательно, прекратить введение растворов внутривенно;
- 5) при необходимости внутривенную регидратацию продолжают в течение нескольких суток, а объем вводимой жидкости достигает десятков литров;
- 6) применение сердечно-сосудистых препаратов для борьбы с декомпенсированным обезвоживанием не показано; противопоказаны прессорные амины, которые способствуют развитию почечной недостаточности. Нет показаний для использования глюкокортикоидов.

При дегидратации I–II степени в условиях ненарушенной гемодинамики терапию целесообразно осуществлять методом оральной регидратации. Для этого следует использовать растворы Глюкосолан и Цитроглюкосолан. Состав раствора Глюкосолан (на 1 л кипяченой воды): натрия хлорида 3,5 г, натрия гидрокарбоната 2,5 г, калия хлорида 1,5 г, глюкозы 20 г. Состав раствора Цитроглюкосолан (на 1 л кипяченой воды): натрия хлорида 3,5 г, калия хлорида 2,5 г, натрия гидроцитрата 4 г, глюкозы 17 г. Раствор Цитроглюкосолан более эффективен, чем раствор Глюкосолан, это связано с более высоким содержанием калия и использованием гидроцитрата натрия. Скорость введения растворов составляет 1,0–1,5 л/ч. Объем вводимых растворов определяется так же, как и объем растворов для внутривенных инфузий. Оральная регидратация обе-

спечивает больным с I и части больных со II степенью дегидратации ликвидацию обезвоживания и положительную динамику восстановления нарушенных параметров гомеостаза.

Второй этап регидратационной терапии проводится внутривенным или оральным методами. Объем вводимой жидкости определяется величиной ее потери за 4–6–8 ч. Внутривенная регидратация осуществляется с объемной скоростью 40–60 мл/мин, а оральная — 1,0–1,5 л/ч.

Пример расчета. За 6 ч после окончания I этапа регидратационной терапии потеря жидкости у больного с испражнениями составили 2100 мл. Следовательно, больному нужно ввести внутривенно 2100 мл раствора Квартасоль с объемной скоростью 60 мл/мин или раствор Цитроглюкосолан в объеме 2100 мл с объемной скоростью 1 л/ч.

Этиотропная терапия холеры проводится для сокращения длительности симптомов болезни и сроков очищения организма от возбудителя. Длительность терапии — 5 суток. Если нет рвоты, то антибиотики назначают перорально (доксциклин 0,2 г однократно, ломефлоксацин 0,4 г однократно, кламифеникол 0,5 г 4 раза, норфлоксацин 0,4 г 2 раза, офлоксацин 0,2 г 2 раза, пefлоксацин 0,4 г 2 раза в сутки). При дегидратации III–IV степени внутривенно вводят амикацин 0,5 г 2 раза, гентамицин 0,08 г 2 раза, офлоксацин 0,4 г 1 раз и др.

Необходимо наряду с антибактериальной терапией использовать в терапии пробиотиков (Бифиформ, Бифидумбактерин форте, Аципол, Хилак форте, Линекс, Пробиформ и др.) 7–10 дней. Применение в комплексной терапии пробиотиков способствует быстрому восстановлению микробиотенноза кишечника, препятствует формированию вибриононосительства и сокращает сроки госпитализации.

В острый период болезни назначают стол № 4, затем № 13. Выписка больных проводится после клинического выздоровления и трех отрицательных результатов бактериологических исследований кала. Больные декретированных групп обследуются четырехкратно, дополнительно им проводится бактериологическое исследование желчи. Все контрольные исследования производятся через 24–36 ч после окончания лечения антибиотиками.

После выписки все реконвалесценты подлежат диспансерному наблюдению в кабинете инфекционных заболеваний в течение одного года. Необходимо исследование испражнений для исключения вибриононосительства.

Прогноз. При своевременной рациональной терапии прогноз благоприятный. Отягчающим моментом являются тяжелые сопутствующие заболевания, а также неправильно проводимая регидратационная терапия.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ДЕКАБРЬ

ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ
X МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ
 15–16 декабря, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
 ИнфоМедФарм Диалог
 Тел.: (495) 797-62-92
www.infomedfarmdialog.ru

ФЕВРАЛЬ

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
 15–16 декабря, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
 ИнфоМедФарм Диалог
 Тел.: (495) 797-62-92
www.infomedfarmdialog.ru

ФЕВРАЛЬ

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2012
8-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М. ВЕЙНА
 3–4 февраля
 Москва, ул. Пречистенка, д.16, Центральный дом ученых РАН
 Paininfo
 Тел.: 8 (495) 669-14-05
 E-mail: vc@paininfo.ru
www.vein.paininfo.ru

АПРЕЛЬ

XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ», II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР, I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ
 24–27 февраля, Москва, Краснопресненская наб., 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд
 Тел.: 8 (495) 631-14-12, 8 (495) 681-76-65
www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

АПРЕЛЬ

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2012»
 25–27 февраля, Москва, Краснопресненская наб., 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд
 Тел.: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65
www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

АПРЕЛЬ

XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»
 23–27 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
 Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
 Тел.: 8 (499) 267-50-04, 261-22-09
 Официальный сайт Конгресса www.medlife.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы можете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач» <http://www.lvrach.ru> в разделе «Мероприятия»

Профилактика. Профилактические мероприятия направлены на улучшение социально-экономических и санитарно-гигиенических условий жизни населения: обеспечение доброкачественной питьевой водой, обеззараживание сточных вод, санитарная очистка населенных мест, повышение санитарной культуры населения и др.

Система эпидемиологического надзора включает два основных направления работы:

- предупреждение завоза возбудителя из-за рубежа и распространение его на территории страны, что регламентируется Правилами по санитарной охране территории;
- целенаправленное исследование воды поверхностных водоемов на наличие холерных вибрионов (в зонах санитарной охраны водозаборов, местах массового купания, ниже сброса сточных вод, в том числе условно чистых вод электростанций, акваториях портов и т.п.).

Для предотвращения завоза возбудителя холеры из-за рубежа постоянно анализируют информацию о заболеваемости холерой в зарубежных странах, проводят санитарный досмотр прибывших из-за рубежа транспортных средств, проводят бактериологическое исследование граждан, заболевших острыми кишечными инфекциями в течение 5 дней после прибытия из неблагополучных по холере стран, и др.

При угрозе распространения холеры в очаге инфекции может быть проведена химиопрофилактика: используют доксициклин 0,2 г 1 раз в сутки или ципрофлоксацин 0,25 г 2 раза в сутки в течение 4 дней. Целесообразно применение пробиотиков. Специфическая профилактика холеры имеет вспомогательное значение. Ее проводят по эпидемиологическим показаниям. Для специфической профилактики применяют холерную вакцину и холероген-анатоксин. Вакцину, содержащую 8–10 вибрионов в 1 мл, вводят подкожно, первый раз 1 мл, второй раз (через 7–10 дней) 1,5 мл. Детям 2–5 лет вводят 0,3 и 0,5 мл, 5–10 лет — 0,5 и 0,7 мл, 10–15 лет — 0,7–1 мл соответственно. Холероген-анатоксин назначают однократно ежегодно. Ревакцинацию проводят по эпидемическим показаниям не ранее 3 мес после первичной иммунизации. Препарат вводят строго ниже

угла лопатки подкожно. Взрослым вводят 0,5 мл препарата (для ревакцинации также 0,5 мл). Детям от 7 до 10 лет вводят 0,1 и 0,2 мл соответственно, 11–14 лет — 0,2 и 0,4 мл, 15–17 лет — 0,3 и 0,5 мл. Международное свидетельство о вакцинации против холеры действительно в течение 6 мес после вакцинации или ревакцинации.

ВОЗ не рекомендует использование парентеральной противохолерной вакцины из-за ее низкой защитной эффективности и тяжелых побочных реакций. В настоящее время на рынке имеется два типа безопасных и эффективных оральных вакцин против холеры. Оба типа являются цельноклеточными убитыми вакцинами, одна из которых содержит рекомбинантную В-субъединицу. Эти вакцины обеспечивают устойчивую защиту на уровне более 50% в течение двух лет в эндемичных очагах холеры. Вакцина (Dukoral) прошла предварительную оценку ВОЗ и имеет лицензию более чем в 60 странах. Выявлено, что Dukoral обеспечивает кратковременную защиту от *V. cholerae* O1 на уровне 85–90% среди всех возрастных групп в течение 4–6 месяцев после иммунизации. Вакцина (Shanchol), в отношении которой ожидается предварительная оценка ВОЗ, обеспечивает более длительную защиту против *V. cholerae* O1 и O139 среди детей в возрасте до пяти лет. Две дозы обеих вакцин вводятся с интервалом от 7 дней до 6 недель. Вакцина с В-субъединицей (Dukoral) растворяется в 150 мл безопасной воды. По рекомендациям ВОЗ, в регионах, где холера является эндемической, а также в регионах, где существует опасность возникновения вспышек болезни, иммунизацию вакцинами против холеры необходимо использовать в сочетании с обычно рекомендуемыми контрольными мерами. Вакцины предоставляют кратковременную защиту в то время, как принимаются такие долговременные меры, как улучшение качества воды и санитарии.

Рекомендации ВОЗ для соседних стран, не охваченных холерой

Странам, расположенным рядом с регионом, охваченным холерой, необходимо соблюдать следующие меры:

- улучшить готовность к тому, чтобы быстро принять ответные меры

на вспышку болезни в случае, если холера распространится через границы, и ограничить ее последствия;

- улучшить эпиднадзор для получения данных для оценки риска и раннего выявления вспышек болезни, включая создание системы активного эпиднадзора.

Однако необходимо избегать использования на практике следующих мер, так как они оказались неэффективными, дорогостоящими:

- массовая химиопрофилактика не оказывает воздействия на распространение холеры, так как может иметь неблагоприятные последствия из-за повышения устойчивости к противомикробным препаратам и создает ложное чувство безопасности;
- ограничения в торговле и поездках между странами или между различными районами внутри страны;
- создание санитарного карантина на границах — мера, которая отвлекает ресурсы и, вместо того, чтобы объединять усилия, препятствует формированию атмосферы хорошего сотрудничества между странами. ■

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 107. Июнь 2010 г.
2. Адамов А. К., Ломов Ю. М., Малеев В. В., Марамович А. С., Мединский Г. М., Наркевич М. И., Подосинникова Л. С., Покровский В. И., Уралёва В. С. Холера в СССР в период VII пандемии. М.: Медицина, 2000. 472 с.
3. Мединский Г. М., Наркевич М. И., Ломов Ю. М., Пинигин А. Ф., Голубев Б. П., Алексеенко В. В., Левчишина Г. И., Кюреган А. А. Справочник-кадастр распространения вибрионов Эль-Тор в поверхностных водоёмах и сточных водах на территории СССР во время 7-й пандемии холеры. Ростов-на-Дону: МЗ СССР РПЧИ, 1991. 172 с.
4. Онищенко Г. Г., Беляев Е. Н., Москвитина Э. А., Резайкин В. И., Ломов Ю. М., Мединский Г. М. Холера в Дагестане: прошлое и настоящее. Ростов-на-Дону: «Полиграф», 1995.
5. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Лекции по инфекционным болезням. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство медицина», 2007. 1032 с.
6. Ющук Н. Д., Островский Н. Н., Мартинов Ю. В., Матвеева С. М., Огиенко О. Л. Инфекционные и паразитарные болезни в схемах и таблицах. М.: ФГОУ «ВУНЦ Росздрава», 2008. 444 с.
7. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Инфекционные болезни. 2-е изд. М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2011. 692 с.

Миртол стандартизированный: восстанавливает мукоцилиарный клиренс при бронхите и синусите

Миртол стандартизированный (ГелоМиртол® форте) усиливает движение ресничек мерцательного эпителия и имеет экспериментально доказанное фармакологическое секретомоторное и секретолитическое действие на мукоцилиарную систему человека. Повышение мукоцилиарного клиренса в придаточных пазухах носа после приема миртола стандартизированного доказано последовательными скинтиграфическими исследованиями (Behrbohm et al., 1995, 1997).

Актуальное, готовящееся к публикации исследование *in vivo*, проведенное в Мюнстерском университете, подтверждает аналогичный эффект и в слизистой оболочке нижних дыхательных путей. Доза 17,1 мг/кг миртола стандартизированного, сравнимая с дозировкой для человека, показала явное повышение мукоцилиарного клиренса в слизистой трахеи мышей, по сравнению с цинеолом и N-ацетилцистеином. Это фармакодинамическое действие оказывает положительный эффект на состояние пациентов с синуситами и бронхитами. Такой вывод сделали эксперты на одном из семинаров «Новое о секретолитизе», проходившем в Гамбурге.

Слизистая оболочка верхних и нижних дыхательных путей имеет почти одинаковое строение, а значит и одинаковый патогенез развития синуситов и бронхитов. Эти заболевания вызывают одни и те же возбудители, поражаются одни и те же структуры, схоже развивается воспалительный процесс. Все это оказывает негативное влияние на мукоцилиарный клиренс верхних и нижних отделов дыхательных путей (рис.). Растительный муколитик миртол стандартизированный обладает доказанной клиниче-

ской эффективностью при лечении как острого и хронического синусита, так и острого и хронического бронхита.

Как показали исследования, проведенные в соответствии со стандартами GCP, ГелоМиртол® форте:

- улучшает мукоцилиарный клиренс;
- оказывает противовоспалительное действие;
- оказывает антимикробное действие;
- ускоряет регресс симптоматики;
- снижает частоту обострений.

Миртол стандартизированный имеет высокий показатель эффективности (95%) при терапии острого бронхита в течение недели

Рандомизированное, двойное слепое, мультицентровое исследование с участием 676 пациентов, страдающих острым бронхитом, которые в течение 2 недель принимали цефуроксим, амброксол, миртол стандартизированный или плацебо (Matthys et al., 2003), показало, что уже через неделю лечения препарат ГелоМиртол® форте продемонстрировал самый высокий показатель клинической эффективности — 95%. Дальнейший анализ, проведенный во время данного исследования, показал, что через 4 недели после окончания курса лечения практически полное выздоровление пациентов отмечалось только в группе миртола стандартизированного (Wittig, 2007). У пациентов в группе плацебо, а также у пациентов, принимавших цефуроксим и амброксол, часто отмечалось ухудшение клинической картины заболевания. Таким образом, ГелоМиртол® форте препятствует дальнейшему развитию воспалительного процесса и переходу заболевания в хроническую форму.

Миртол стандартизированный снижает симптоматику и при хроническом бронхите

Клиническая эффективность миртола стандартизированного при хроническом бронхите была доказана в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 215 пациентов с хроническим бронхитом (Meister et al., 1999). В результате 71,8% пациентов, принимавших ГелоМиртол® форте в зимний период, не испытывали обострений хронического бронхита, по сравнению с плацебо-группой, где обострение заболевания не отмечалось у 53,3%. Кроме того, значительно снижалась необходимость сопутствующей терапии антибиотиками. 48,4% пациентов в группе миртола стандартизированного не нуждались в назначении антибиотиков, а в группе плацебо только 38,8% пациентов смогли обойтись без антибиотиков в период обострения.

Миртол стандартизированный эффективен при остром и хроническом синусите

5 клинических исследований с участием в общей сложности 1700 пациентов с острым синуситом и три клинических наблюдения с участием 200 пациентов с хроническим синуситом показали, что ГелоМиртол® форте снижает клиническую симптоматику синусита (головную боль, боль в области пазух при наклоне головы вперед, повышение температуры, общее недомогание, количество выделяемого секрета, заложенность носа и т.д.) (Federspil, 1997; Roos et al., 1994; Wittig, 1998; Simm, 1988, Sengespeik, 1998; Hanisch, 1994; Laszig, 1987; Hanisch, 1994). ■

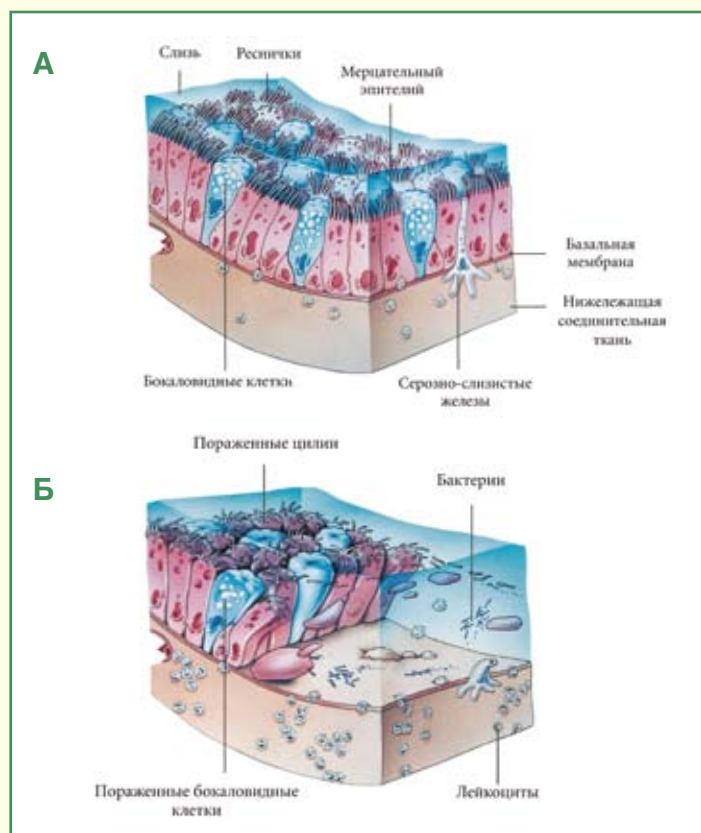


Рис. Мукоцилиарный аппарат дыхательного эпителия.
А — норма; Б — при инфекционном поражении

Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор

С. Ш. Турсунхужаева

В. И. Шелковский, кандидат медицинских наук

Л. А. Пак, кандидат медицинских наук

НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: ингибция циклооксигеназы, ибупрофен, критерии безопасности и эффективности, антипиретический и анальгезирующий эффекты, ректальные суппозитории, терапия лихорадки, умеренный болевой синдром, дети раннего возраста.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или препараты (НПВП) широко используются в педиатрии. Эти средства характеризуются способностью к ингибции циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, ответственного за синтез простагландинов [1].

Как известно, НПВС представлены следующими классами фармакологических веществ: салицилаты (ацетилсалициловая кислота и др.), пиразолидоны (фенилбутазон), производные индолуксусной (индометацин и др.) и фенилуксусной (диклофенак) кислот, оксикамы (пероксикам и др.), производные пропионовой кислоты (ибупрофен и др.), алкалоны (набуметон), производные сульфонида (нимесулид и др.), производные антралиновой кислоты (мефенаминовая кислота и др.), пиразолоны (метамизол и др.), производные парааминофена (парацетамол и др.), производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак) [2, 3].

В Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярной системе) (2011) и других фармацевтических справочниках представлен целый ряд НПВС, среди которых фигурируют следующие (в алфавитном порядке): аминафен, ацеклофенак, ацетилсалициловая кислота, диклофенак, дифлунизал, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, клофезон, лорнокси-

кам, мелоксикам, метамизол натрия, мефенаминовая кислота, набуметон, напроксен, нимесулид, парацетамол, пироксикам, пропифеназон, сулиндак, теноксикам, тиапрофеновая кислота, фенацетин, фенилбутазон, фенпрофен, флурбипрофен, целекоксиб, этодолак, эторикоксиб, этофенамат и т.д. [1–3].

Всего НПВС насчитывается свыше тридцати; некоторые из них используются только местно. В педиатрической практике наиболее широко применяются ибупрофен, парацетамол и ацетилсалициловая кислота. Применение последней в ряде случаев сопряжено с серьезными нежелательными явлениями (внутренние кровотечения, синдром Рея и т.д.), что существенно ограничивает использование ацетилсалициловой кислоты в педиатрии (официально назначается с возраста 16 лет). В отношении применения нимесулида существует определенная настороженность, поскольку при его использовании известны случаи тяжелых побочных реакций (гепатотоксичность и т.д.), что не позволяет считать этот НПВП безопасным. Пиразолоновое НПВС метамизол (натрия), чрезвычайно популярное в Российской Федерации при лечении различных болевых и гипертермических состояний у совершеннолетних индивидов, может приводить к агранулоцитозу. По этой причине метамизол запрещен к применению во многих странах мира [4].

В этой связи Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) официально признает только ибупрофен и парацетамол в качестве НПВС, полностью

отвечающих критериям безопасности и эффективности в педиатрической практике и рекомендует их применение у детей [4]. В ряде случаев предусмотрено их совместное или интермиттирующее использование.

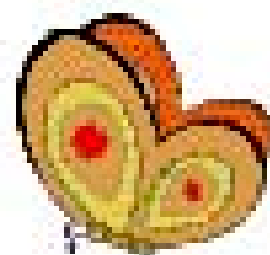
Е. R. Southey и соавт. (2009) представили данные систематического обзора и метаанализа клинической безопасности и переносимости ибупрофена в сравнении с парацетамолом при лечении болевого синдрома и лихорадки в педиатрической практике, который впоследствии был опубликован в русскоязычном варианте в украинском журнале «Клинические исследования» [5, 6]. В этой работе авторы из Великобритании, проанализировавшие данные Medline, EMBASE, Библиотеки Cochrane и других электронных источников литературы, подчеркивают безопасность ибупрофена (переносимость этого НПВС была сопоставима с таковой плацебо) [5, 6].

Локшина Э.Э. и соавт. (2010, 2011) считают ибупрофен антипиретическим средством выбора при острых респираторных заболеваниях у детей [7, 8]. Нами и другими детскими неврологами неоднократно сообщалось о применении ибупрофена при фебрильных судорогах (ФС), в коррекции гриппоподобного синдрома, ассоциированного с применением препаратов интерферона-бета (ИФН-бета) при лечении рассеянного склероза (РС); в терапии острых приступов мигрени и других видов головной боли (первичной и вторичной), при термопатологических синдромах, сопутствующих различным видам пищевой непереносимости и т.д. [9–16].

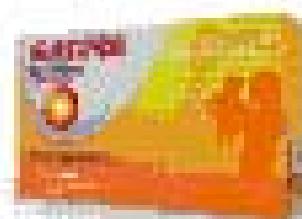
ВОЗВРАЩАЯ РАДОСТЬ НОВЫХ ОТКРЫТИЙ...

Длительное действие - до 8 часов!

- Для детей **с 3 месяцев до 12 лет***
- Без сахара, аромата и красителей



Нурофен® для детей.
Помогает избавиться от боли и жара.



Ремонт, Тех. обслуживание: № 02 71 8800000, 800-5000000
+ бесплатные консультации по телефону для детей и подростков

Ибупрофен, синтезированный в 1961 г., используется в медицине с 1969 г. Если изначально этот представитель производных пропионовой кислоты применялся преимущественно в терапии ревматоидного артрита, то впоследствии этот препарат стал одним из основных НПВС, что объясняется антипиретическим и анальгезирующим эффектами ибупрофена. В дополнение к ним ибупрофен (брутто-формула $C_{13}H_{18}O_2$) обладает противовоспалительным и антиагрегантным действием [4].

Ибупрофен является неселективным блокатором обеих известных форм циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), обладает свойством к стимуляции выработки в организме эндогенного интерферона и умеренным иммуномодулирующим действием [4]. В недавней работе Al-Janabi A. A. (2010) продемонстрирована также антибактериальная активность ибупрофена в отношении некоторых патогенных микроорганизмов, в частности, золотистого стафилококка, что указывает на роль этого НПВС в повышении неспецифической резистентности организма [17].

Как указывалось выше, показания к применению ибупрофена чрезвычайно многочисленны: ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, остеохондроз, артриты: псориатический, волчаночный, подагрический и пр.; другие воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, болевой синдром при различных болезнях и патологических состояниях (миалгия, артралгия, оссалгия, бурсит, тендинит, тендовагинит, головная или зубная боль, посттравматический и постоперационный болевой синдром, невралгия, невралгическая амиотрофия и т.д.); гипертермия инфекционного и неинфекционного происхождения, постиммунизационная лихорадка и др. [1–3]. Наиболее частыми показаниями к использованию ибупрофена в педиатрии являются гипертермические и болевые состояния (включая реакцию на прорезывание зубов) [4].

Ибупрофен может применяться с 3-месячного возраста. Поскольку многие дети грудного и раннего возраста могут испытывать затруднения с приемом оральных форм НПВС (срыгивания; отказ от лекарств, даваемых через рот, и т.д.), в таких случаях

предусмотрено применение ибупрофена в форме ректальных суппозиториях (Нурофен для детей). Немаловажно, что скорость всасывания ибупрофена из этой лекарственной формы аналогична таковой при использовании оральной суспензии.

В детском возрасте ибупрофен назначается из расчета 5–10 мг/кг массы тела 3–4 раза в сутки. Предлагается следующая схема дозирования ибупрофена в форме суппозитория по 60 мг (в зависимости от возраста пациентов): 3–9 месяцев — по 1 свече 3 раза в сутки (масса тела 5,5–8,0 кг), 9–24 месяца — по 1 свече 4 раза в сутки (масса тела 8,0–12,5 кг). Максимальная доза препарата не должна превышать 30 мг/кг/сут.

Локшина Э.Э. и соавт. (2011) приходят к выводу, что, «благодаря высокой эффективности и безопасности, Нурофен для детей (ибупрофен) суппозитории ректальные можно рекомендовать для терапии лихорадки и умеренного болевого синдрома у детей раннего возраста как в условиях стационара и скорой помощи, так и амбулаторно, в домашних условиях» [8]. В России и за рубежом среди НПВС для педиатрии (лечение боли и лихорадки) ибупрофен заслуженно занимает одно из ведущих мест [18]. Есть данные, что эффективность ибупрофена в качестве анальгетика и антипиретика превышает таковую парацетамола. В типичных для педиатрии ситуациях, например при реакциях на прорезывание зубов в грудном и раннем возрасте, препарат Нурофен для детей абсолютно незаменим и позволяет эффективно решить указанную проблему. ■

Литература

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII. М., 2011. 956 с.
2. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. М.: «Реафарм». 2002. 40 с.
3. Строчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое руководство). Смоленск: СГМУ. 2000. 54 с.
4. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И. Ибупрофен и его применение в педиатрии и детской неврологии // Вопр. практ. педиатрии. 2010. Т. 5. № 5. С. 140–144.
5. Southey E. R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. P. 2207–2222.
6. Southey E. R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Систематический обзор и мета-анализ клинической безопасности и переносимости ибупрофена в сравнении с парацетамолом при лечении болевого синдрома и лихорадки в педиатрической практике // Клинические исследования. 2010. № 1 (306). <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-11231/article-11244/>.
7. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Кешишян Е.С. и др. Использование жаропонижающих препаратов у детей с острыми респираторными инфекциями // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 2. С. 113–119.
8. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Кешишян Е.С. и др. Выбор антипиретика в терапии острых респираторных заболеваний у детей // Педиатрия. Прилож. к Consilium Medicum (репринт). 2011. № 1. С. 3–6.
9. Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И. и др. Проблема фебрильных судорог у детей // Вопр. совр. педиатрии. 2005. Т. 4. № 4. С. 50–53.
10. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Балканская С.В. Фебрильные судороги // Практика педиатра. 2007. № 1. С. 8–10.
11. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И. и др. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты // Вопр. практ. педиатрии. 2010. Т. 5. № 2. С. 66–74.
12. Студеникин В.М., Степанов А.А., Шелковский В.И. и др. Клинические аспекты терморегуляции у детей // Вопр. совр. педиатрии. 2003. т. 2. № 4. С. 54–60.
13. Высоцкая Л.М., Студеникин В.М., Быкова О.В. и др. Гриппоподобный синдром у детей с рассеянным склерозом, получающих препараты интерферона-бета: термофизиологическая характеристика и коррекция // Вопр. совр. педиатрии. 2006. Т. 5. № 1. С. 122.
14. Скобенко Е.В., Студеникин В.М., Высоцкая Л.М. Термопатологические синдромы у детей: генез нарушений терморегуляции и их классификация // Соціальна педіатрія і реабілітологія. 2007. № 1 (IV). К.: «Інтермед». С. 305–309.
15. Студеникин В.М., Пак Л.А., Турсунхужаева С.Ш. и др. Мигрень и современные подходы к ее лечению // Мед. совет. 2010. № 9–10. С. 80–83.
16. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И. и др. Современные представления о температуре тела и термометрии в педиатрии и детской неврологии (ч. 1–3) // Справ. педиатра. 2010. № 7–9. С. 19–35; 40–57; 52–66.
17. Al-Janabi A. A. In vitro antibacterial activity of ibuprofen and acetaminophen // J. Glob. Infect. Dis. 2010. Vol. 2. P. 105–108.
18. Pierce C. A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review // Ann. Pharmacother. 2010. Vol. 44. P. 489–506.

Снижение активности заболевания у пациентов с рассеянным склерозом: результаты исследования II фазы окрелизумаба

Объявлены результаты [1] 96-недельного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования II фазы по изучению применения окрелизумаба с участием 220 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) — наиболее распространенной клинической формой [2] этого заболевания, на которую приходится около 85% всех случаев. Исследование подтвердило, что значимое снижение активности заболевания, которое определялось уменьшением общего количества активных поражений головного мозга и рецидивов заболевания, продемонстрированное ранее за первые 24 недели, сохранялось в течение всех 96 недель исследования. На днях эти данные были представлены на конференцииECTRIMS (Европейского комитета по изучению и лечению рассеянного склероза).ECTRIMS — крупнейшая в мире ежегодная конференция, посвященная вопросам патогенеза, проблемам диагностики и терапии рассеянного склероза. В настоящее время продолжаются исследования III фазы по изучению применения окрелизумаба при двух формах рассеянного склероза.

Рассеянный склероз — хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, которое характеризуется наличием множественных очагов поражения в центральной нервной системе (ЦНС), одно из ведущих причин инвалидизации молодых людей в возрасте от 20 до 40 лет по неврологическим причинам [3, 4]. Иммунная система ошибочно атакует здоровую нервную ткань в ЦНС, что приводит к нарушению транспортировки сигнала от ЦНС к другим отделам организма [5]. Со временем (без лечения) у большинства пациентов развивается стойкая инвалидизация, включая частичный или полный паралич, нарушения зрения, расстройства речи и ухудшение памяти. Согласно оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, рассеянный склероз диагностирован приблизительно у 1,3 миллиона человек во всем мире [6].

Результаты данного исследования показали, что в течение 24–96 недель

лечения у пациентов, получавших окрелизумаб в дозе 600 мг, не были зарегистрированы новые или не увеличились существующие поражения головного мозга (по данным МРТ). Ежегодная частота рецидивов — параметр, отражающий количество клинических приступов или внезапных обострений за один пациенто-год, составляла менее 0,2 на протяжении всех 96 недель. Полученные данные также продемонстрировали, что две трети завершивших исследование пациентов в группе, получавшей окрелизумаб в дозе 600 мг, не имели никаких признаков активности заболевания (определяемой по данным МРТ, наличию рецидивов или прогрессированию неврологической симптоматики) за период лечения 96 недель.

«Такие результаты долгосрочной эффективности окрелизумаба подтверждают его очевидную пользу, продемонстрированную на начальном 24-недельном этапе лечения, — сказал Хал Баррон (Hal Barron), доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». — Эти результаты свидетельствуют о высокой вероятности успеха продолжающейся программы исследований III фазы у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. Кроме того, на подходе исследование оценки возможного преимущества терапии окрелизумабом у пациентов с первичным прогрессирующим рассеянным склерозом».

Профиль безопасности окрелизумаба в течение 96 недель исследования соответствовал продемонстрированному в первые 24 недели исследования. На протяжении периода лечения не было зарегистрировано оппортунистических инфекций, а общая частота инфекций (включая серьезные) не увеличивалась. Частота серьезных инфекций была сходной в группах лечения окрелизумабом в дозах 600 мг (1,97 явления на 100 пациенто-лет) и 1000 мг (1,93 явления на 100 пациенто-лет) и не нарастала со временем на фоне терапии окрелизумабом.

О клинической программе III фазы

Клиническая программа III фазы по изучению окрелизумаба (Orchestra) состоит из двух исследований с участием пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (Opera I и II) и одного исследования с участием пациентов с первичным прогрессирующим рассеянным склерозом (Oratorio). В данный момент идет набор пациентов во все исследования программы. В настоящее время не существует каких-либо рекомендаций по лечению первично-прогрессирующего рассеянного склероза — наиболее редкой формы этого заболевания, поражающей приблизительно 10% пациентов с РС.

Об окрелизумабе

Окрелизумаб — экспериментальное гуманизированное моноклональное антитело, разработанное для селективного воздействия на CD20-позитивные В-клетки, которые, предположительно, играют ключевую роль в развитии рассеянного склероза. Препарат взаимодействует с иммунной системой организма и уничтожает CD20-позитивные В-клетки. ■

Литература

1. Efficacy and Safety of ocrelizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Week 96 results of a Phase II Randomized, Multicentre Trial', Kappos et al.ECTRIMS, 2011.
2. Multiple Sclerosis Society (MSS) UK's information page, What is relapsing and remitting MS? http://www.mssociety.org.uk/about_ms/types_of_ms/what_is_rrms.html#.
3. Ford H. L., Gerry E., Johnson M. et al. A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in Leeds // J Neurol. 2002; 249: 260–265.
4. Sloka J. S., Pryse-Phillips W. E., Stefanelli M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newfoundland and Labrador // Can J Neurol Sci. 2005; 32: 37–42.
5. NINDS multiple sclerosis information page, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple_sclerosis/multiple_sclerosis.htm, last accessed 30/10/09.
6. MS Atlas, World Health Organisation, 2008.

Простуда и грипп: лечитесь правильно!

Ежегодно в осенне-зимний период врачи готовятся к эпидемии гриппа. Но главную обеспокоенность у них вызывает даже не растущая из года в год статистика заболеваемости тяжелыми формами этого вируса, а сами заболевшие. Занимаясь самолечением, они провоцируют осложнения болезни и подвергают опасности свою жизнь.

В октябре глава Роспотребнадзора Геннадий Онищенко заявил, что темпы роста эпидемии гриппа в России в текущем сезоне будут умеренными. Но, несмотря на это, медицинское сообщество предостерегает: даже в такой ситуации при неправильном лечении результаты эпидемии могут быть непредсказуемыми, что обычно выражается в форме тяжелых осложнений, таких как пневмония, заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем.

Очень часто причиной осложнений является поведение самих заболевших, которые неверно подходят к выбору лекарственных препаратов. Так, самолечение при помощи антибиотиков может привести к самым тяжелым последствиям. Также вызывает опасение еще один сценарий, который врачи наблюдают во время каждой вспышки эпидемии, — это возрастающий ажиотаж вокруг иммуностимулирующих и противовирусных препаратов.

Как рассказали на днях в эфире радио «Эхо Москвы» руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии РАМН Авдеев Сергей Николаевич и заведующий лабораторией ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Щелканов Михаил Юрьевич, лечиться с помощью иммуностимулирующих препаратов зачастую просто бесполезно, к тому же при их выборе обязательно нужно обратиться к врачу, причем желательно сразу к врачу-иммунологу. Такая предосторожность объясняется тем, что при частом приеме иммуномодулирующих средств, за исключением витаминов и препаратов на растительной основе, происходит постепенная утрата способности иммунитета самостоятельно выполнять свои функции. Следовательно, риск заражения гриппом не то что уменьшается, а, наоборот, возрастает.

То же касается и противовирусных препаратов. Даже специфические средства, способные действительно уничтожить грипп или ОРВИ, зачастую бессильны против ежегодно видоизменяющихся штаммов вируса. Более того, они наиболее эффективны только в первые 36–48 часов, а на столь ранней стадии «опознать» заболевание зачастую бывает крайне сложно.

«В своей практике я часто вижу, что такой популярный противовирусный препарат, как ремантадин, порой бессилен в отношении штаммов гриппа, ответственных за пандемии последних лет, — поясняет М. Ю. Щелканов — Поэтому при первых признаках ОРВИ и гриппа не гадайте, какой именно вирус атакует ваш организм: если температура поднялась выше 38,5 градусов, стоит немедленно позаботиться о снятии симптомов при помощи специальных средств и тут же обратиться к врачу». Заведующий лабораторией ФГУ НИИ вирусологии пояснил, что, когда человек борется с такими проявлениями болезни, как отек слизистой, озноб, головная боль, ломота в мышцах, и другими, он помогает своему иммунитету противостоять болезни и, таким образом, уменьшает риск возникновения осложнений. Также после приема симптоматических препаратов происходит снижение концентрации вируса в организме, которую он выделяет во внешнюю среду. Тем самым сокращается опасность заражения окружающих.

Руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии РАМН С. Н. Авдеев поясняет, что это связано с устойчивым стереотипом: если есть болезнь, то нужно лечить ее причины, а не проявления. Данное утверждение справедливо в большинстве случаев, тем не менее, когда речь идет об ОРВИ и гриппе, нужно понимать, что только благодаря симптоматическим препаратам человеку удастся быстрее и лучше справиться с вирусами.



Заведующий лабораторией ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского М. Ю. Щелканов и руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии РАМН С. Н. Авдеев

Самым популярным препаратом для снятия симптомов гриппа и ОРВИ по-прежнему считается парацетамол, однако врачи предупреждают, что одной таблетки этого средства может не хватить для того, чтобы облегчить состояние, так как она сбивает только жар. Остальные болезненные проявления остаются неизменными.

Чтобы парацетамол был эффективен, специалисты советуют употреблять его в комплексных препаратах, например, всем известных горячих напитках ТераФлю или его аналогах. Что еще важно — это форма данных лекарств. Они принимаются в жидком виде, и это очень полезно. Дело в том, что когда у человека высокая температура, он чаще дышит и вместе с дыханием теряет много воды. Теплое питье восстанавливает баланс жидкости, поэтому наряду с лекарственными напитками рекомендуется также пить как можно больше чая с лимоном или малиной.

Наряду с симптоматическим лечением растворимые порошки оказывают профилактическое действие. В них содержится целый набор различных компонентов, который позволяет предотвратить осложнения, вызываемые вирусами. «Часто человек думает, что уже он выздоровел, — комментирует М. Ю. Щелканов, — но потом у него вдруг возникают осложнения. Это происходит из-за того, что вирус повредил слизистую оболочку, защитный слой, и она стала беззащитна перед атакой патогенных бактерий. В итоге человек снова заболевает, но недуг носит уже не вирусный, а бактериологический характер и требует принципиально иного подхода к лечению. Так вот, комплексные симптоматические средства, как тот же ТераФлю, позволяют восстановить слизистую и предотвратить осложнения».

Для профилактики острых вирусных заболеваний и осложнений врачи рекомендуют также проходить ежегодную вакцинацию, особенно это касается лиц группы риска, имеющих хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, болезни печени, почек, иммунодефицит, а также беременных женщин, детей и людей, которые работают в организованных коллективах: больницах, школах и т. д.

Некоторые люди боятся побочных явлений, которые несет с собой вакцина. Но, по словам С. Н. Авдеева, проблема сильно преувеличена. Согласно статистике на 45 млн привитых всего 23 случая нейропатии. То есть риск, конечно, есть, но он ничтожно мал, а вот польза — несопоставимо выше.

Подводя итоги вышесказанному, в самый разгар сезона простуд и гриппа хочется еще раз напомнить нашим читателям, что выздоровление и быстрое восстановление сил после болезни целиком и полностью находится в их собственных руках, но начинать нужно всегда с посещения врача. ■

Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Друк, кандидат медицинских наук, доцент

Е. А. Ряполова

ОмГМА, Омск

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, сахарный диабет 2-го типа, Дибикор, комплексное медикаментозное лечение, сахароснижающие препараты, углеводный обмен.

Диастолическая дисфункция (ДД) регистрируется у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в 50–75% случаев [1, 2] и рассматривается исследователями как проявление диабетической кардиомиопатии [3]. В патогенезе последней участвует множество факторов, ассоциированных с течением диабета, наиболее изученными из которых являются повреждающее действие гипергликемии, конечных продуктов гликирования и реактивных форм кислорода, феномен липотоксичности, а также эндотелиальная дисфункция. Частота регистрации ДД увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, у пациентов с СД 2-го типа и артериальной гипертензией (АГ) частота выявления ДД может достигать 85% [4]. В связи с этим изучение возможностей профилактического и/или лечебного воздействия в контексте ДД, как одного из наиболее ранних маркеров формирования хронической сердечной недостаточности, остается актуальным. В течение последних 20 лет в мировой литературе накапливаются данные о перспективах применения у пациентов с СД таурина — 2-аминоэтансульфоновой кислоты, широко представленной в миллимолярных концентрациях в тканях млекопитающих. Таурин поступает в организм с пищей и синтезируется из метионина и цистеина, главным образом, в печени [5]. Интересен факт, что таурин находится в высоких концентрациях в морской рыбе, являющейся его важнейшим источником для человека, и именно среди групп населения с высоким употреблением рыбы выявляются наиболее низкие показатели сердечно-сосудистой смертности [6]. Повышенное употребление таурина по некоторым данным обратно коррелирует с распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) [7]. По данным эпидемиологического исследования Yaman et al. (2001), уровень экскреции таурина, как показатель уровня его потребления, обратно коррелирует со смертностью от ИБС [8]. По некоторым данным плазменный уровень таурина у пациентов с СД ниже, чем в общей популяции [10, 11].

Предполагаемое на основании экспериментальных и клинических исследований позитивное влияние таурина на деятельность сердца (модуляция активности транспортеров кальция и чувствительности кардиомиоцитов к кальцию; участие в клеточной осморегуляции, непрямая регуляция внутриклеточных окислительных процессов (механизм неизвестен), стабилизация клеточных мембран (прямое взаимодействие с фосфолипидами), модуляция активности протеинкиназ и фосфатаз кардиомиоцитов) [18] ориентируют на продолжение клинических исследований в этом направлении.

Материал и методы

С целью изучения влияния таурина (Дибикор) на состояние углеводного обмена и липидного обмена, состояние сердечно-сосудистой системы, клинический статус и показатели качества жизни пациентов, страдающих СД 2-го типа, было обследовано 195 больных. В плацебо-контролируемое двойное слепое исследование были включены 80 пациентов с установленным диагнозом СД 2-го типа в соответствии с критериями включения (наличие ранее диагностированного СД 2-го типа; возраст больных 45–60 лет; письменное информированное согласие больного; пероральная сахароснижающая терапия; $HbA_{1c} < 7\%$; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0–2 ст., функциональный класс (ФК) 1–2; ЭхоКГ-признаки ДД) и исключения (гиперчувствительность или аллергия к препарату; возраст < 45 и > 60 лет; инсулинотерапия; АГ, некоррегированная; ХСН 3 ст., ФК 3; постинфарктный кардиосклероз, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, хроническая почечная и/или печеночная недостаточность; $HbA_{1c} \geq 7\%$; прием препаратов, способных потенциально повлиять на результаты лечения; невозможность по любым причинам участвовать в проспективном исследовании).

У всех больных проводилось изучение жалоб, данных анамнеза, полное физикальное обследование. Проводилось исследование состояния углеводного обмена (HbA_{1c} ; глюкоза крови натощак и постприандиально в плазме капиллярной крови); липидного обмена (общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)). Оценка морфофункционального состояния сердца осуществлялась по результатам ЭКГ (PORTRAIT, MORTARA); ЭхоКГ (Aloka SSD-2000) с анализом показателей диастолической функции миокарда левого желудочка (пиковая скорость фазы раннего наполнения; пиковая скорость фазы предсердного наполнения; соотношение пиковых и спектральных скоростей раннего и предсердного наполнения между собой E/A; время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT); время замедления раннего трансмитрального потока (DT)). Для оценки качества жизни использовалась русифицированная версия опросника SF-36. Всем пациентам в ходе исследования проводилась коррекция лекарственной сахароснижающей терапии при необходимости для достижения/поддержания целевых значений $HbA_{1c} < 7$. Все пациенты при наличии АГ и/или ИБС продолжали получать соответствующую терапию.

Пациенты распределялись в группы лечения методом последовательного включения: группа 1 (препарат Дибикор) — 40 пациентов, группа 2 (плацебо) — 40 пациентов. Фаза лечения каждого больного длилась 4 месяца: препарат назначался в течение 16 недель по 2 таблетки (0,5 г) 2 раза в день за 20 минут до еды ежедневно.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика пациентов		
Параметр	Группа 1 (Дибикор), n = 0	Группа 2 (плацебо), n = 0
Возраст, лет (M ± SD)	52,00 ± 4,05	53,3 ± 3,43
Мужчины	26	25
Средняя длительность СД, лет	3,97 ± 2,64	4,25 ± 2,65
СД без поздних осложнений	26	23
Диабетическая дистальная полинейропатия, стаж	14/3,64 ± 1,91	12/3,83 ± 5,66
Диабетическая ретинопатия 1, стаж	2/1,50 ± 0,70	2/1,00
Диабетическая нефропатия 1	2/1,50 ± 0,70	1/1,00
Диабетическая макроангиопатия: ИБС, ОАСНК	17	15
АГ/стаж	37/7,89 ± 4,53	35/6,63 ± 3,35
ИБС/стаж	15/2,73 ± 1,33	13/3,31 ± 1,65
Масса тела, кг	98,08 ± 11,59	90,70 ± 8,74
ИМТ, кг/м ²	30,89 ± 3,39	31,60 ± 3,00
HbA _{1c} , %	6,88 ± 0,12	6,85 ± 0,22
ГКН, ммоль/л	6,81 ± 0,65	6,62 ± 0,53
ГКП, ммоль/л	8,68 ± 0,98	8,27 ± 0,76
ОХ, ммоль/л	6,89 ± 1,76	6,93 ± 1,81
ЛПВП, ммоль/л	1,17 ± 0,34	0,99 ± 0,12
ТГ, ммоль/л	2,44 ± 1,10	2,50 ± 0,85
ЛПНП, ммоль/л	3,05 ± 0,81	2,93 ± 0,52
Примечание: ОАСНК — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; ИМТ — индекс массы тела, ГКН — глюкоза крови натощак; ГКП — глюкоза крови постпрандиально.		

Таблица 2

Характеристика лекарственной терапии на момент включения в исследование		
Препараты	Группа 1 (Дибикор)	Группа 2 (плацебо)
Гипотензивные и/или антиишемические препараты:	36	35
иАПФ/БРА	34	33
Бета-блокаторы	5	4
Диуретики	4	8
Антагонисты кальция	10	15
Аспирин (75–125 мг/сут)	15	14
Статины	23	28
Сахароснижающие препараты:	40	40
Метформин, монотерапия	11	14
ПСМ, монотерапия	3	5
Метформин + иДПП4	5	1
Метформин + ПСМ	21	20
Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ПСМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП4 — ситаглиптин.		

Статистическая обработка материалов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica. В рамках непараметрической статистики данные записывались как M — среднее в выборке. Статистическая обработка осуществлялась с использованием: для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух — критерий Манна-Уитни (Z); для проверки гипотезы о равенстве средних в выборке до и после эксперимента — одновыборочный критерий Уилкоксона, анализ таблиц сопряженности (критерий Мак-Нимара, точный двусторонний критерий Фишера, χ^2). Во всех процедурах статистического анализа рас-

Таблица 3

Динамика субъективного статуса (жалоб) пациентов, абс./%			
Параметр	До лечения	После лечения	Мак-Нимара, 1–4, p
Группа 1 (Дибикор)			
Утомляемость/усталость	38/95,0	6/15,0	(B/C) 3,03, p = 0,000
Сердцебиение	33/82,5	4/10,0	(B/C) 27,03, p = 0,000
Перебои в работе сердца	11/27,5	3/7,5	(B/C) 0,1, p = 0,013
Одышка	35/87,5	9/22,5	(B/C) 24,04, p = 0,000
Боли в сердце	22/55,0	5/12,5	(B/C) 15,06, p = 0,000
Сухость во рту	32/80,0	5/12,5	(B/C) 25,04, p = 0,000
Гипогликемии легкие	7/17,5	4/10,0	(B/C) 1,33, p = 0,248
Гипогликемии тяжелые	—	—	—
Группа 2 (плацебо)			
Утомляемость/усталость	35/87,5	30/75,0	(B/C) 3,2, p = 0,074
Сердцебиение	34/85,0	33/82,5	(B/C) 0,0, p = 1,000
Перебои в работе сердца	8/20,0	7/17,5	(B/C) 0,0, p = 1,000
Одышка	33/82,5	30/75,0	(B/C) 1,33, p = 0,248
Боли в сердце	18/45,0	12/30,0	(B/C) 4,17, p = 0,041
Сухость во рту	30/75,0	20/50,00	(B/C) 8,1, p = 0,004
Гипогликемии легкие	5/12,5	2/5,0	(B/C) 1,33, p = 0,248
Гипогликемии тяжелые	—	—	—

считывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Подробная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, основным клиническим характеристикам.

На момент включения в исследование большинство пациентов обеих групп получали комплексное медикаментозное лечение, включающее сахароснижающие препараты и препараты для лечения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (табл. 2). При этом в группе 1 средняя суточная доза метформина в виде монотерапии составила 1,74 г/сут, в составе комбинированной терапии — 1,77 г/сут; среднесуточная доза глибенкламида (микронизированная форма препарата) — 6,71 мг/сут, гликлазида — 50 мг/сут; ситаглиптина — 100 мг/сут. В группе 2 средняя суточная доза метформина в виде монотерапии составила 1,83 г/сут, в составе комбинированной терапии — 1,54 г/сут; среднесуточная доза глибенкламида (микронизированная форма препарата) — 6,75 мг/сут, гликлазида — 52,11 мг/сут; ситаглиптина — 100 мг/сут.

Характер противодиабетической терапии не различался значимо между группами.

По данным ЭКГ у большинства пациентов регистрировались изменения процессов реполяризации миокарда: 1-й степени — 26 пациентов группы 1 и 23 пациента группы 2; 2-й степени — 12 и 15 пациентов, 3-й степени — 1 и 2 пациента (соответственно в группе 1 и группе 2). По данным ЭхоКГ у всех включенных в исследование пациентов реги-

Таблица 4

Параметры углеводного и липидного обменов пациентов исследуемых групп						
Параметр	Группа 1 (Дибикор)			Группа 2 (плацебо)		
	Визит 1	Визит 4	Z*, p	Визит 1	Визит 4	Z*, p
HbA _{1c} , %	6,88 ± 0,12	6,68 ± 0,37	Z = 3,37; p = 0,001	6,85 ± 0,22	6,89 ± 0,48	Z = 0,53; p = 0,596
ГКН, ммоль/л	6,81 ± 0,65	6,46 ± 0,43	Z = 2,86; p = 0,004	6,62 ± 0,56	6,44 ± 0,37	Z = 1,80; p = 0,071
ГКП, ммоль/л	8,68 ± 0,98	8,21 ± 0,78	Z = 2,22; p = 0,026	8,27 ± 0,76	8,89 ± 1,06	Z = 0,71; p = 0,477
ОХ, ммоль/л	6,89 ± 1,76	4,50 ± 0,93	Z = 5,36; p = 0,000	6,93 ± 1,81	6,14 ± 0,79	Z = 2,02; p = 0,044
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,34	1,28 ± 0,06	Z = 2,58; p = 0,009	0,99 ± 0,12	1,09 ± 0,39	Z = 1,29; p = 0,197
ТГ, ммоль/л	2,44 ± 1,10	1,44 ± 0,51	Z = 5,23; p = 0,000	2,50 ± 0,85	2,13 ± 0,50	Z = 2,37; p = 0,018
ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 0,81	2,92 ± 0,48	Z = 1,93; p = 0,053	2,93 ± 0,52	2,72 ± 0,51	Z = 1,85; p = 0,064

стрировалась ДД левого желудочка 1-го типа (замедление релаксации): IVRT > 100 мс при E/A < 1, DT > 250 мс.

Анализ полученных данных проводился исходя из допущения, что все больные получали предписанное лечение (собеседование во время каждого визита, 1 раз в месяц). Полный 16-недельный курс терапии закончили все пациенты.

Большинство пациентов обеих групп на момент включения в исследование предъявляли разнообразные жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы: абсолютное большинство пациентов отмечали плохую переносимость физической нагрузки в связи с утомляемостью, сердцебиениями, одышкой, дискомфортом в области сердца. Большая часть пациентов испытывала ощущения сухости во рту, редкие эпизоды легких гипогликемических состояний, купировавшихся приемом углеводов и связанных, как правило, с нарушениями режима питания. Оценка динамики субъективного статуса пациентов осуществлялась на каждом визите, ежемесячно (табл. 3). В обеих группах за время наблюдения была отмечена некоторая положительная тенденция снижения частоты регистрации указанных жалоб. Однако достоверная статистическая динамика была зарегистрирована к окончанию периода наблюдения более отчетливо в группе 1 (уменьшение жалоб на утомляемость/усталость, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку, боли в сердце, сухость во рту).

В группе плацебо отмечено снижение частоты регистрации жалоб на боли в области сердца (p < 0,05).

Анализ субъективного статуса пациентов обеих групп в конце периода наблюдения, проведенный исходя из критерия «устранение имевшегося на момент включения в исследование симптома — положительный эффект терапии» продемонстрировал достоверные различия между группами по абсолютному большинству параметров (рис. 1).

В группе 1 достоверно большее количество пациентов имели улучшение субъективно оцениваемого клинического статуса: у большинства пациентов группы были устранены жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, жалобы на сухость во рту. Исследуемые группы не различались по частоте регистрации легких гипогликемических состояний. Исходя из полученных результатов, можно предполагать достоверно более явное положительное влияние препарата Дибикор на клинический статус пациентов в сравнении с плацебо.

Рекомендации по изменению образа жизни (ограничение суточного употребления жира, частое дробное питание, аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности в течение трех непоследовательных дней в неделю) были даны на первом визите пациентам обеих групп. Положительная динамика массы тела (МТ) была зарегистрирована у всех пациентов. Следует отметить, что, несмотря на данные о потенцирующем влиянии дефицита таурина на развитие ожирения [19] и возможном противовоспалительном действии в жировой ткани [20], эффекты таурина на МТ и массу абдоминального жира неоднозначны [12]. В нашем наблюдении в обеих группах отмечена достоверная тенденция к снижению показателя ИМТ (p < 0,05), при этом снижение МТ в группе Дибикора составило в среднем 4,37 кг за 16 недель наблюдения (Z = 5,51, p = 0,000), в группе плацебо — 2,11 кг (Z = 5,44, p = 0,000). В группе 1 отмечена тенденция к более выраженному эффекту, однако статистических раз-

личий между группами по динамике абсолютного показателя МТ не было выявлено (p > 0,05). Вместе с тем в группе 1 достоверно меньшее количество пациентов (p = 0,041) к моменту окончания исследования имели ИМТ, соответствующий ожирению 1–3 степени, в сравнении с группой плацебо (12/40 и 22/40 соответственно). Указанные изменения могут быть связаны с большей приверженностью пациентов группы 1 рекомендациям по повышению двигательной активности в связи с зарегистрированным улучшением субъективной переносимости физических нагрузок.

За время наблюдения на фоне сахароснижающей терапии положительных тенденций изменения МТ в обеих группах было отмечено некоторое снижение показателей уровня глюкозы плазмы капиллярной крови (табл. 4). В группе 1 отмечено достоверное снижение показателей гликемии натощак и постпрандиально. В группе плацебо снижение гликемии натощак было несколько более выражено в сравнении с изменением постпрандиального уровня, однако указанная тенденция не была статистически значима (p > 0,05), была отмечена статистически незначимая тенденция к повышению уровня гликемии постпрандиально.

Долгосрочное влияние препарата на показатели углеводного обмена (HbA_{1c}) было достоверно установлено в группе 1 в виде статически значимого умеренного снижения (табл. 4), в то время как в группе плацебо отмечена тенденция к некоторому ухудшению контроля гликемии (тенденция повышения уровня HbA_{1c}, однако, не достигла статистически достоверного уровня).

Кроме того, адекватный контроль заболевания (HbA_{1c} < 7,0) эффективно поддерживался у 85,0% пациентов группы Дибикора, в группе плацебо — реже, в 65,0% случаев (p = 0,039).

Представляют интерес изменения параметров липидного обмена, зарегистрированные у пациентов обеих групп. Следует отметить, что у пациентов, получавших терапию препаратами группы статинов, в случае неадекватного контроля параметров липидного обмена на момент включения в исследование, проводилась коррекция дозы препарата до достижения целевых значений липидов. Абсолютное большинство указанных пациентов имели в анамнезе ИБС. Пациентам, которые на момент включения в исследование не получали гиполипидемические средства, решение вопроса о назначении препарата откладывали до завершения исследования. Таким образом, мы предполагали оценить влияние исследуемого препарата, изменения образа жизни на показатели обмена липидов. В обеих группах зарегистрировано статистически значимое снижение уровня ОХ. В группе Дибикора снижение было несколько более выражено, однако достоверных различий между группами по этому параметру не было выявлено. В отличие от группы плацебо, в группе 1 зарегистрировано значимое повышение уровня ЛПВП. В обеих группах статистически значимо снизился уровень ТГ, не было выявлено достоверного изменения уровня ЛПНП.

В обеих группах отмечена тенденция к снижению уровня АД, наиболее явно отмеченная в отношении систолического АД (САД) в обеих группах: в группе 1 САД 141,37 ± 9,19 и 130,5 ± 4,64 (соответственно до и после лечения, Z = 4,71; p = 0,000), в группе 2 САД 140,0 ± 8,98 и 132,0 ± 3,36 (соответственно до и после лечения, Z = 4,16; p = 0,000). Различий в указанных показателях между группами не зарегистрировано.

Таблица 5

Динамика параметров диастолической функции сердца до и после лечения

Параметр	Группа 1 (Дибикор)			Группа 2 (плацебо)			P _{1,2} после лечения
	До лечения	После лечения	P*	До лечения	После лечения	P*	
КДО ЛЖ	109,1 ± 23,23	107,61 ± 21,78	ND	112,1 ± 35,0	111,7 ± 28,18	ND	0,05
КСО ЛЖ	39,89 ± 17,24	38,78 ± 18,98	ND	42,00 ± 20,14	41,12 ± 11,23	ND	0,05
ФВ	66,05 ± 6,12	67,48 ± 5,51	ND	68,24 ± 5,09	69,06 ± 4,45	ND	0,05
МЖП	1,07 ± 0,13	1,15 ± 0,14	ND	1,00 ± 0,89	1,10 ± 0,14	ND	0,05
ЗСЛЖ	1,07 ± 0,08	1,05 ± 0,09	ND	1,10 ± 0,03	1,08 ± 0,09	ND	0,05
ИММ ЛЖ	108,15 ± 13,66	109,28 ± 13,62	ND	102,45 ± 15,06	105,12 ± 19,78	ND	0,05
Е/А	0,77 ± 0,05	1,11 ± 0,26	Z = 4,85; p = 0,000	0,84 ± 0,08	0,86 ± 0,12	Z = 1,59; p = 0,113	0,05
IVRT	113,61 ± 8,33	101,74 ± 12,03	Z = 4,23; p = 0,000	110,12 ± 6,20	109,05 ± 9,12	Z = 0,879; p = 0,124	0,05

Примечание: КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 6

Характеристика качества жизни пациентов с СД 2-го типа

Параметр	Группа 1			Группа 2			P _{1,2} , визит 4
	Визит 1	Визит 4	P*	Визит 1	Визит 4	P*	
PF	55,00	90,00	Z = 5,26; p = 0,000	50,50	75,00	Z = 2,56; p = 0,012	0,05
RP	0,00	100,00	Z = 5,36; p = 0,000	23,00	50,00	Z = 2,58; p = 0,009	< 0,05
BP	41,00	41,00	0,05	32,00	41,00	> 0,05	> 0,05
GH	40,00	52,00	Z = 4,24; p = 0,000	39,00	50,00	Z = 3,37; p = 0,001	0,05
VT	67,50	70,00	Z = 3,46; p = 0,000	60,00	70,00	> 0,05	> 0,05
SF	62,50	75,00	Z = 3,82; p = 0,000	50,50	62,50	Z = 4,04; p = 0,000	< 0,05
RE	0,00	100,00	Z = 5,16; p = 0,000	25,50	90,00	Z = 4,57; p = 0,000	0,05
MH	52,00	64,00	Z = 5,27; p = 0,000	43,17	68,00	Z = 5,15; p = 0,000	0,05
ФК	42,11	50,79	Z = 5,15; p = 0,000	43,17	43,37	> 0,05	> 0,05
ПК	40,82	49,34	Z = 5,31; p = 0,000	37,58	51,47	Z = 5,57; p = 0,000	0,05

В сравнении с исходной частотой сердечных сокращений (ЧСС) достоверное уменьшение ЧСС через 16 недель от начала лечения зарегистрировано в группе Дибикора ($72,35 \pm 8,91$ и $66,55 \pm 8,03$ соответственно, критерий Уилкоксона $Z = 2,52$; $p = 0,012$), в отличие от группы плацебо ($75,12 \pm 8,48$ и $75,50 \pm 8,14$ соответственно, $Z = 1,13$; $p = 0,909$). При этом у группы 1 на момент завершения исследования ЧСС в покое была статистически значимо ниже, чем в группе 2. Улучшение процессов реполяризации миокарда было отмечено в группе 1 ($p < 0,001$). При этом на момент завершения исследования частота регистрации нарушений процессов реполяризации в группе Дибикора была статистически достоверно меньше, чем в группе 2 (соответственно 15/39 и 38/39, $p = 0,00$). В группе плацебо не было выявлено значимого влияния на частоту указанных нарушений ($p > 0,05$).

ЭхоКГ-параметры пациентов обеих групп в целом не претерпели существенных изменений (табл. 5). В группе 1, в отличие от группы 2, отмечено достоверное повышение среднего по группе показателя Е/А на фоне снижения IVRT, что в целом явилось отражением нормализации диастолической функции сердца у большинства пациентов.

Было зарегистрировано достоверное уменьшение частоты регистрации ДД в группе 1 (рис. 2).

Учитывая отсутствие достоверного различия между группами в уровне АД, показателях липидного и углеводного обменов, можно предполагать, что в основе полученных различий по влиянию на параметры диастолы сердца может лежать действие препарата Дибикор.

В обеих группах на фоне проводимого лечения отмечено достоверное улучшение по некоторым изучаемым параметрам качества жизни. По завершению исследования в группе 1 отмечена статистически значимая положительная динамика по абсолютному большинству показателей каче-

ства жизни. В обеих группах исходно зафиксированные низкие значения показателя RP, отражающие значительные ограничения в повседневной деятельности в связи с физическим состоянием, по завершению достоверно возросли на фоне значимого повышения показателя PF (табл. 6). Значение показателя RP в группе 1 статистически значимо превышало соответствующий показатель группы 2, указывая на более выраженную динамику положительных изменений физического самочувствия.

Обращает внимание, что в группе 1 показатели, отражающие ролевое функционирование, имевшие у абсолютного большинства пациентов крайне низкие значения на момент включения в исследование, достигли максимальных значений. В группе 2 также были отмечены позитивные сдвиги по большинству показателей, однако не было выявлено достоверной динамики по параметрам BP (как и в группе 1), VT и суммарно по физическому компоненту здоровья. На фоне положительных сдвигов в физическом и психическом состоянии в обеих группах возросли показатель социального функционирования, самооценка пациентами своего здоровья. В целом была отмечена умеренная положительная статистически достоверная динамика по показателям физического и психического компонентов здоровья.

За время наблюдения не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений в обеих группах пациентов.

В целом динамика изучаемых показателей в группе 2 (плацебо) характеризовалась: некоторым улучшением субъективно оцениваемого клинического статуса пациентов (уменьшение частоты регистрации жалоб боли в области сердца; сухость во рту); умеренным снижением МТ ($2,11$ кг); изменение показателей углеводного обмена не достигало статистически значимых значений с поддержанием адекватного контроля заболевания ($HbA_{1c} < 7\%$) у 65% пациентов; улучшением

показателей липидного обмена (снижение уровня ОХ и ТГ); умеренным снижением уровня диастолического АД, значимым улучшением психического компонента здоровья.

Динамика изучаемых показателей в группе 1 (Дибикор) характеризовалась: значимым улучшением субъективно оцениваемого клинического статуса пациентов (улучшение переносимости физических нагрузок с уменьшением частоты регистрации жалоб на утомляемость, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку, боли в области сердца; уменьшение частоты регистрации ощущения сухости во рту); умеренным снижением МТ (4,37 кг) и уменьшением доли пациентов, имеющих ожирение 1–3 степени; улучшением показателей углеводного обмена (снижение гликемии натощак и постпрандиально, HbA_{1c} без повышения частоты регистрации гипогликемических эпизодов) с поддержанием адекватного контроля заболевания ($HbA_{1c} < 7\%$) у большинства пациентов (85%), улучшением показателей липидного обмена (снижение уровня ОХ и ТГ, повышение ЛПВП); умеренным снижением уровня систолического АД и ЧСС; уменьшением частоты регистрации нарушений процессов реполяризации; улучшением диастолической функции миокарда у большинства пациентов (25/40). Указанные изменения клинического статуса сопровождались значимым улучшением физического и психического компонентов здоровья по опроснику качества жизни.

Выводы

1. Применение препарата Дибикор на фоне приема сахароснижающих, гиполлипидемических, гипотензивных препаратов, соблюдения рекомендаций, касающихся образа жизни (диета, физическая активность), способствует значимому улучшению субъективно оцениваемого клинического статуса пациентов, снижению МТ, улучшению показателей углеводного и липидного обменов, умеренному снижению АД и ЧСС, улучшению процесса реполяризации миокарда и диастолической функции левого желудочка с достоверным позитивным влиянием на показатели качества жизни пациентов при хорошей переносимости препарата.
2. В группе пациентов с СД 2-го типа и ДД левого желудочка предпочтительно курсовое (16 недель) применение препарата Дибикор с целью позитивного влияния на клинический статус, показатели углеводного и липидного обменов, уровень АД, диастолическую функцию сердца.

Ограничения исследования. Анализ данных проводился исходя из допущения, что все больные получали предписанное лечение (контроль выполнения рекомендаций — во время устного собеседования при каждом визите). Небольшая численность групп. Указанные ограничения могут служить основанием для продолжения исследований в данном направлении. ■

Литература

1. Boyer J.K., Thanigaraj S., Schechtman K.B., Perez J.E. Prevalence of Ventricular Diastolic Dysfunction in Asymptomatic, Normotensive Patients With Diabetes Mellitus // *Am J Cardiol* 2004; 93: 870–875.
2. Poirier P., Bogaty P., Garneau C., Marois L., Dumesnil J.G. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy // *Diabetes Care*. 2001; 24: 5–10.
3. Bell D.S. Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? // *Diabetes Care*. 1995; 18: 708–714.
4. Аметов А.С., Сокарева Е.В., Гиляревский С.Р., Дикова Т.Е. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Сахарный диабет*. 2008. № 1. С. 40–44.
5. Ito T., Schaffer S.W., Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications // *Amino Acids*. 2011. DOI: 10.1007/s00726-011-0883-5.
6. Hansen S.H. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications // *Diabetes Metab Res Rev*. 2001; 17: 330–346.
7. Wookey P.J., Zulli A., Buxton B.F., Hare D.L. Calcitonin receptor immunoreactivity associated with specific cell types in diseased radial and internal mammary arteries // *Histopathology*. 2008; 52: 605–612.
8. Zinellu A. et al. Plasma methionine determination by capillary electrophoresis-UV

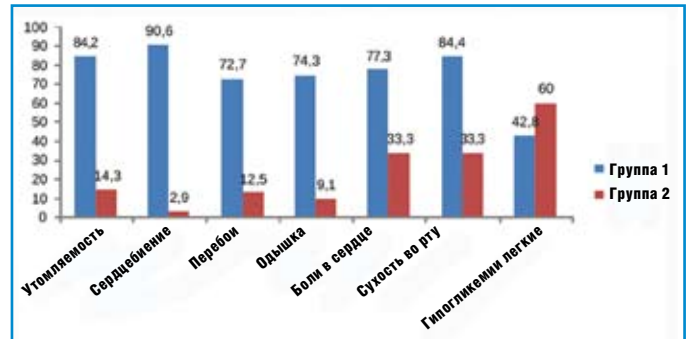


Рис. 1. Количество пациентов в обеих группах, у которых зарегистрирована положительная динамика в виде устранения ранее имевшегося симптома на фоне терапии, %

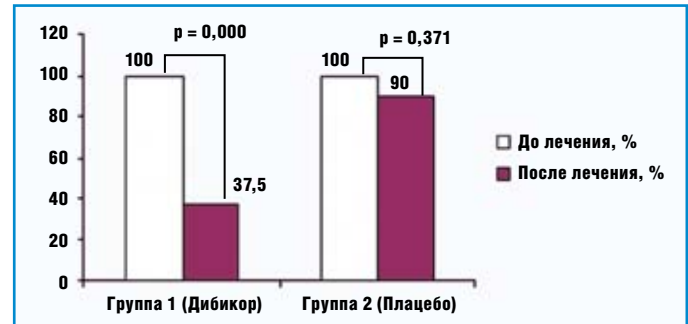


Рис. 2. ДД 1-го типа у пациентов с СД 2-го типа до и после терапии (критерий Мак-Нимара)

assay: application on patients affected by retinal venous occlusive disease // *Anal Biochem*. 2007; 363: 91–96.

9. Yamori Y. et al. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study // *Hypertens Res*. 2001; 24: 453–457.
10. De Luca G. et al. Taurine and osmoregulation: platelet taurine content, uptake, and release in type 2 diabetic patients // *Metabolism*. 2001. 50: 60–64.
11. Merheb M. et al. Taurine intestinal absorption and renal excretion test in diabetic patients: a pilot study // *Diabetes Care*. 2007. 30: 2652–2654.
12. Ito T., Schaffer S.W., Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications // *Amino Acids*. 2011. DOI: 10.1007/s00726-011-0883-5.
13. Wang L.J. et al. Taurine rescues vascular endothelial dysfunction in streptozocin-induced diabetic rats: correlated with downregulation of LOX-1 and ICAM-1 expression on aortas // *Eur J Pharmacol*. 2008. 597: 75–80.
14. Zulli A. et al. High Dietary Taurine Reduces Apoptosis and Atherosclerosis in the Left Main Coronary Artery Association With Reduced CCAAT/Enhancer Binding Protein Homologous Protein and Total Plasma Homocysteine but not Lipidemia // *Hypertension*. 2009. 53: 1017–1022.
15. Pennathur S., Heinecke J.W. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease // *Curr Diab Rep*. 2007. 7: 257–264.
16. Ulrich-Merzenich G., Zeitler H., Vetter H., Bhonde R.R. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins // *Eur J Nutr*. 2007. 46: 431–438.
17. Casey R.G., Gang C., Joyce M., Bouchier-Hayes D.J. Taurine attenuates acute hyperglycaemia-induced endothelial cell apoptosis, leucocyte-endothelial cell interactions and cardiac dysfunction // *J Vasc Res*. 2007. 44: 31–39.
18. Schaffer S.W., Jong Ch. J., Ramila K.C., Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle // *Journal of Biomedical Science*. 2010, 17 (Suppl. 1): S2.
19. Tsuboyama-Kasaoka N. et al. Taurine (2-Aminoethanesulfonic Acid) Deficiency Creates a Vicious Circle Promoting Obesity // *Endocrinology*. 2006. 147: 3276–3284.
20. Ueki I., Stipanuk M.H. 3T3-L1 Adipocytes and Rat Adipose Tissue Have a High Capacity for Taurine Synthesis by the Cysteine Dioxygenase/Cysteinesulfinate Decarboxylase and Cysteamine Dioxygenase Pathways // *J Nutr*. 2009. 139: 207–214.

Влияние комбинированных препаратов фенилэфрина на содержание назального оксида азота у детей с бронхиальной астмой

Т. И. Елисеева*, доктор медицинских наук
С. В. Красильникова*, кандидат медицинских наук
В. В. Калиновский**, кандидат медицинских наук

***ВМИ ФСБ России, Нижний Новгород**

****НИИЭФ, Саров**

Ключевые слова: бронхиальная астма, риниты, оксид азота, риносинуситы, разработка метода.

Установлено, что у большинства детей с бронхиальной астмой (БА) имеют место симптомы аллергического ринита (АР), а также характерные особенности протекания простудного ринита, что, возможно, свидетельствует о вовлеченности всего респираторного тракта в процесс аллергического воспаления при данном заболевании. Аллергическое поражение слизистой полости носа, как правило, распространяется и на слизистую параназальных синусов, в связи с чем многие авторы ставят знак равенства между АР и аллергическим риносинуситом, а также указывают на большую частоту возникновения синуситов инфекционной природы, обусловленных острым простудным ринитом. Диагностика особенностей течения ринита и оптимизация его терапии являются важной составляющей ведения детей с БА, однако в настоящее время данную проблему нельзя считать окончательно решенной. В частности, не решены вопросы диагностики выраженности аллергического воспаления при рините, объективизации его симптомов, в том числе в ходе проводимой терапии.

Одним из важных маркеров аллергического воспаления в настоящее время рассматривается оксид азота II (NO), который генерируется в верхних и нижних отделах дыхательных путей (ДП). Его генерация в верхних ДП осуществляется преимущественно в параназальных синусах в высоких концентрациях — до 1000 ppb, что позволяет ингибировать размножение патогенов и поддерживать биение ресничек назального эпителия. Физиологические уровни NO непрерывно продуцируются конститутивной NO-синтазой. При экспрессии индуцибельной NO-синтазы в ходе воспаления наблюдается повышение содержания NO в шоковом органе. В ответ на действие проинфламаторных цитокинов NO может выступать в качестве модулятора и эффектора отдельных звеньев воспалительного процесса. Назальный NO (nNO) — NO, эмитируемый в полость носа и носоглотки выше небной занавески. Известно, что повышение содержания nNO отмечается при АР, в то же время содержание его при синуситах снижается вследствие нарушения сообщения между полостью носа и параназальными синусами и, следовательно, затруднении поступления высоких концентраций nNO из параназальных синусов в полость носа. Таким образом, определение содержания NO в выдыхаемом воздухе может рассматриваться как простой неинвазивный диагностический маркер воспаления и заболеваний дыхательных путей, что особенно актуально в педиатрии.

Учитывая высокую потенциальную диагностическую значимость определения NO в назальном воздухе, целесообразна разработка эффективных и доступных методов измерения его концентрации. Распространенный в настоящее время хемилюминесцентный метод определения содержания оксида азота в пробах воздуха является весьма дорогостоящим. С целью широкого внедрения в клиническую практику доступных методов детекции NO в выдыхаемом воздухе нами развивается новый метод (ВНИИЭФ, г. Саров), основанный на регистрации NO полупроводниковыми химическими сенсорами, в результате чего повышается его селективность по отношению к физиологическим компонентам. Прототип прибора продемонстрировал предел обнаружения NO на уровне 5 ppb для образцов на основе искусственного воздуха и 10–20 ppb для образцов воздуха, выдыхаемого пациентом. Данные показатели позволяют в настоящее время использовать прибор для измерения назальных концентраций NO.

Для лечения ринита используется широкий арсенал лекарственных препаратов, важную роль среди которых играют средства симптоматической терапии, направленные на быструю минимизацию симптомов ринита и улучшение носового дыхания у пациентов. Особое место среди препаратов данной группы занимает Виброцил — комбинированный препарат, содержащий фенилэфрин и диметинден. Фенилэфрин — симпатомиметическое средство, при местном применении которого наблюдается селективное умеренное сосудосуживающее действие через альфа-1-адренергические рецепторы, расположенные в венозных сосудах, за счет чего отмечается быстрое и пролонгированное устранение отека слизистой оболочки носа и параназальных синусов. Действие фенилэфрина потенцируется противоаллергическим эффектом второго компонента Виброцил — диметиндена, являющегося антагонистом гистаминовых H1-рецепторов. Важно отметить, что препарат не нарушает активность мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа и параназальных синусов.

С целью изучения клинической значимости измерения nNO при БА и рините у детей, а также динамики данного показателя под влиянием фармакотерапии проведено исследование содержания nNO у детей с БА и ринитом разрабатываемым методом прямой сенсорной детекции. Обследовано 10 здоровых субъектов в возрасте от 11 до 40 лет, средний возраст 27 ± 4 года, и 40 детей с БА различной тяжести, средний возраст $12,6 \pm 4,6$ года. В качестве сопутствующей патологии у всех детей имелись симптомы ринита различной тяжести. Помимо стандартного обследования у всех

Дышать,
чтобы чувствовать

* См. Государственный реестр лекарственных средств,
зарегистрированных на территории РФ.

Виброцил Спрей – Рег. номер П № 015192/02 от 31.07.2008; Виброцил Капли –
Рег. номер П № 015192/03 от 07.08.2008; Виброцил Гель – Рег. номер П № 015192/01 от 10.10.2008

Реклама

Виброцил®

- ОТ ЗАЛОЖЕННОСТИ
- ОТ ЗУДА И ЧИХАНИЯ

Двойная формула **Виброцил®**, не имеющая аналогов*, помогает не только снять заложенность, но и устранить зуд и чихание. **Виброцил®** мягко и бережно воздействует на слизистую.



 **NOVARTIS**

Таблица 1

Содержание pNO у пациентов с различной выраженностью ринореи

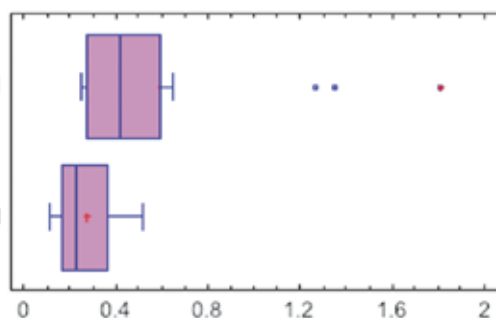
	Назальный NO, ppb		
	Без ринореи	Ринорея умеренная	Ринорея выраженная
Число измерений (пациентов)	19	18	15
Среднее $\pm$ СО среднего	95 $\pm$ 3	107 $\pm$ 7	121 $\pm$ 6
Размах выборки	68–127	52–187	71–150
Стандартное отклонение	14,8	29,6	21,9
Критерий Фишера	F = 5,47, p = 0,007		

Таблица 2

Содержание pNO у пациентов с различной выраженностью отека слизистой полости носа

	Назальный NO, ppb		
	Без симптомов отека	Отек умеренный	Отек выраженный
Число измерений (пациентов)	14	19	19
Среднее $\pm$ СО среднего	87 $\pm$ 4	116 $\pm$ 6	113 $\pm$ 5
Размах выборки	52–109	86–187	71–145
Стандартное отклонение	15,3	25,2	22,5
Критерий Фишера	F = 8,07, p = 0,001		

Box-and-Whisker Plot



I — назальное респираторное сопротивление до введения спрея Виброцил.

II — назальное респираторное сопротивление через 20 минут после эндоназального введения спрея Виброцил.

Рис. Сопоставление назального респираторного сопротивления до и через 20 минут после эндоназального введения спрея Виброцил

осуществлялся через назальные катюли, снабженные системой пневматической подкачки для плотной obturации носовых ходов. Перед мешком-коллектором воздух проходил через цифровой расходомер (модель TSEC), что позволяло определять скорость потока и точно дозировать объем отбираемой пробы. Объективизация изменения назальной обструкции под влиянием препарата Виброцил проводилась определением назального респираторного сопротивления (НРС) (Microint MR5000, MicroMedocal).

Результаты исследования. Содержание pNO в группе детей с БА и ринитом составило 107 $\pm$ 3 ppb, что достоверно превысило аналогичный показатель в группе здоровых, составивший 92 $\pm$ 5 ppb (критерий Стьюдента $t = -2,10$, $p = 0,040$). Результаты сопоставления выраженности симптомов АР и содержания оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе приведены в табл. 1 и 2. Установлено, что с увеличением выраженности ринореи содержание pNO также увеличивается.

Обструкция носовых ходов не столь однозначно влияет на содержание оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе. Наличие назальной обструкции в целом сопровождается более высоким уровнем содержания оксида азота в назальном воздухе, однако степень обструкции не влияет на уровень NO. Возможно, это связано с тем, что по мере нарастания назальной обструкции нарушается сообщение полости носа и параназальных синусов, что приводит к затруднению диффузии высоких концентраций оксида азота из параназальных синусов в полость носа.

При исследовании влияния препарата Виброцил на концентрацию назального NO и назальное респираторное сопротивление (НРС) установлено, что через 20 минут после использования препарата Виброцил клинически у всех обследованных пациентов отмечалось улучшение носового дыхания, что сопровождалось повышением содержания pNO и существенным снижением НРС. Исходное содержание pNO в среднем составило 130,2 $\pm$ 9,8 ppb до ингаляции препарата Виброцил и 138,2 $\pm$ 10,9 ppb после ингаляции препарата Виброцил. Различия достоверны, парный критерий Стьюдента составил 3,7 при $p = 0,0049$. На рис. отражена динамика НРС до и после эндоназального введения спрея Виброцил. Исходный уровень НРС составил 0,59 $\pm$ 0,11 кПа/л/с, через 20 минут после ингаляции препарата Виброцил отмечено существенное снижение НРС в среднем до 0,27 $\pm$ 0,03 кПа/л/с. Различия достоверны, парный критерий Стьюдента составил 2,91 при $p = 0,011$. Приведенные результаты свидетельствуют о снижении под влиянием препарата Виброцил отека слизистой полости носа и увеличении содержания pNO, возможно, за счет увеличения поступления последнего из параназальных синусов.

Таким образом, уровень назального оксида азота в группе больных с ринитом достоверно выше, чем в группе здоровых, что свидетельствует о повышении продукции назального NO у данной группы больных. Определение содержания оксида азота в назальном выдыхаемом воздухе по разрабатываемым методикам отражает закономерности течения патологических процессов, описанные в литературе для пациентов с аллергическими заболеваниями, что свидетельствует о целесообразности использования данного метода диагностики в клинической практике. Под влиянием препарата Виброцил отмечается значимое уменьшение выраженности НРС и достоверное увеличение концентрации назального оксида азота (вероятно, вследствие обогащения назального воздуха оксидом азота, генерируемым в параназальных синусах). Это может свидетельствовать о снижении под влиянием препарата Виброцил назальной обструкции и улучшении сообщения между полостью носа и параназальными синусами, таким образом, можно сказать, что применение препарата Виброцил эффективно и достоверно снижает степень персистирующего отека слизистой вследствие аллергического

воспаления у больных атопиков, что позволяет рекомендовать Виброцил в качестве препарата выбора при ринитах у пациентов с сопутствующей атопией. ■

Литература

1. Вознесенский Н. А. Выдыхаемый оксид азота — биомаркер бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
2. Chatkin J. M., Ansarin K., Silkoff P. E. et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough // Am. J. Respir. Crit Care Med. 1999; 159: 1810–1813.
3. Janson C., Kalm-Stephens P., Foucard T. et al. Exhaled nitric oxide levels in school children in relation to IgE sensitisation and window pane condensation // Respir Med. 2005; 99 (8): 1015–1021.
4. Saito J., Inoue K., Sugawara A. et al. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren // J Allergy Clin. Immunol. 2004, Sep; 114 (3): 512–516.
5. Kharitonov S. A., Alving K., Barnes P. J. Task Force Report. Exhaled and nitric oxide measurements: recommendations // Eur. Resp. Jour. 1997; 10: 1683–1693.
6. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in Adults and Children 1999 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 2104–2117.
7. Malmberg L. P., Petays T., Haahtela T. et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values // Pediatr. Pulmonol. 2006, Jul; 41 (7): 635–642.
8. Baraldi E., Azzolin N. M., Biban P. et al. Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1680–1583.
9. Leynaert B., Neukirch C., Bousquet J. et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study // J. Allergy Clin. Immunol. 2004, Jan; 113 (1): 86–93.
10. Arnal J. F., Didier A., Rami J. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis // Clin Exp. Allergy. 1997; 27: 358–362.
11. Lanz M. J., Lin A. H., Buchmeier A. D. et al. Nasal nitric oxide (nNO) decreases in children with grass pollen allergy with oral cetirizine syrup // J. Allergy Clin. Immunol. 1998; abstracts 244. P. 1013.
12. Baraldi E., Azzolin N. M., Carra S. et al. Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis: a pilot study // Respir. Med. 1998; 92: 558–561.
13. Henriksen A. H., Sue-Chu M., Lingaas Holmen T. et al. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness // Eur. Resp. J. 1999; 13: 301–306.
14. Grtziou Ch., Lignos M., Dassiou M. et al. Influence of atopy on exhaled NO in patients with stable asthma and rhinitis // Eur. Resp. J. 1999; 14: 897–901.
15. Cardinale F., de Benedictis F. M., Muggeo V. et al. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis // Pediatr Allergy Immunol. 2005, May; 16 (3): 236–242.
16. Jouaville L. F., Annesi-Maesano I., Nguyen L. T. et al. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children // Clin. Exp. Allergy. 2003, Nov; 33 (11): 1506–1511.
17. Franklin P. J., Taplin R., Stick S. M. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 69–73.
18. Prasad A., Langford B., Stradling J. R. et al. Exhaled NO as a screening tool for asthma in school children // Respir. Med. 2006, Jan; 100 (1): 167–173.
19. Chang S. Y., Lian D., Lee S. X. Relationship between exhaled nitric oxide and atopy in Asian young adults // Respirology. 2005; 10 (1): 40–45.
20. Leynaert B., Neukirch F., Bousquet M. D. et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity // J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 106: 201–205.



XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

24 – 27 февраля 2012 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форума детских медицинских сестер и I Евразийского форума по редким болезням. Программа Конгресса включает вопросы реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии Торжественного открытия Конгресса — 24 февраля 2012 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- конкурса «Детский врач года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- конкурса «Детская медицинская сестра года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Конгресса — 27 февраля 2012 года в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12) — будут подведены итоги:

- конкурса научных работ молодых ученых.

Заявки на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 16 декабря 2011 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» — до 16 декабря 2011 г., регистрация участников школ — до 31 января 2012 г., работы на Конкурс научных работ молодых ученых — до 20 января 2012 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и выставке, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2012»

25 – 27 февраля 2012 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVI Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форумом детских медицинских сестер и I Евразийским форумом по редким болезням пройдет 19-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка — 2012», на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

- | | |
|--|---|
| • Лекарственные средства | • Витамины и гомеопатические средства |
| • Медицинское оборудование | • Детское питание |
| • Медтехника | • Средства по уходу за детьми |
| • Лабораторное оборудование и приборы | • Средства гигиены для женщин |
| • Медицинские инструменты | • Контрацептивы |
| • Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов | • Специализированные издания и литература |

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам:

8 (495) 631-14-12, 681-76-65

e-mail: zmir@sumail.ru

РЕКЛАМА

Возможности применения интерферона в лечении беременных с изменениями шейки матки вирусного генеза

И. О. Макаров, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Овсянникова, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Куликов

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: беременность, ВПЧ, патология шейки матки, онкогенные типы вирусов.

Заболеваемость различными вирусными инфекциями неуклонно растет с каждым годом. Здоровый человек защищен от вирусных инфекций своей иммунной системой и, прежде всего, системой интерферона [2]. Нарушение синтеза интерферонов характерно, в частности, для беременных [10]. При этом вирусные инфекции на фоне гестационной иммуносупрессии могут приводить к различным осложнениям, включая синдром потери плода, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), синдрома задержки развития плода (СЗРП). Причины этого кроются в способности вирусов поражать ткани плаценты с развитием эндотелиопатий и нарушением местного иммунитета [1, 6, 7, 10].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП). В частности, ВПЧ служит причиной развития остроконечных кондилом, рака шейки матки и других опухолей половых органов, что обуславливает чрезвычайную важность поиска эффективных методов лечения инфекции ВПЧ [1, 3, 6].

При наличии данной инфекции у беременной оптимальным вариантом лечения является безопасная противовирусная терапия, эффективная в отношении ВПЧ. Требования к подобной противовирусной терапии включают не только разрешение высыпаний, но и отсутствие рецидивов минимум 6–12 месяцев [12].

Дисплазия шейки матки ассоциируется с ВПЧ высокого риска, поскольку она характеризуется хромосомной анеуплоидией, генетической нестабильностью и склонностью к озлокачествлению [5, 13].

Доброкачественные заболевания шейки матки сопровождаются высокой частотой урогенитальных инфекций, среди которых преобладает папилломавирусная инфекция (ПВИ): у пациенток с эктопией она диагностируется в 32,4% случаев, с лейкоплакией — в 56,0%; с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями — в 95,5%; после хирургического лечения предрака шейки матки — в 42,0%, при полипах — в 38,8%. У беременных с неизменной шейкой матки частота ПВИ составляет 34,0% [8].

Частота доброкачественных заболеваний шейки матки у беременных составляет 78,6%. В их структуре преобладают цервикальные интраэпителиальные неоплазии (33,6%), эктопии (24,0%), полиповидные образования цервикального канала (9,3%) [8].

Частота децидуоза у беременных с неизменной шейкой матки составляет 17,0%, с эктопией — 46,1%, эктропионом — 33,9%, с лейкоплакией — 12,0%, с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями — 35,5%, после применения инвазивных методов лечения предрака шейки матки — 38,0% [8].

ми — 35,5%, после применения инвазивных методов лечения предрака шейки матки — 38,0% [8].

Полиповидные образования цервикального канала у беременных бывают двух типов: истинные полипы с децидуализацией (62,1%) и децидуальные псевдополипы (37,9%), которые имеют отличительные кольпоскопические, ультразвуковые, морфологические и иммуногистохимические особенности [8].

Течение беременности у женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки характеризуется высокой частотой невынашивания и ФПН: при наличии полиповидных образований цервикального канала — у 72,2% и 16,6%, после инвазивных методов лечения предрака шейки матки — у 74,0% и 22,0%, при эктопии и эктропионе — у 26,8% и 15,7%, при лейкоплакии — у 16,0% и 12,0%, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии — у 17,7% и 15,5% пациенток соответственно [8].

Частота репродуктивных потерь у беременных с доброкачественными заболеваниями шейки матки максимальна после хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий в прегравидарный период (8,0%) и при полиповидных образованиях цервикального канала (5,6%); при эктопии и CIN она составила 2,7% и 2,2% соответственно [8].

Современное лечение инфекции ВПЧ направлено не на сам вирус, а лишь на устранение симптомов инфекции. Одной из наиболее важных целей лечения дисплазии шейки матки является предупреждение озлокачествления [4, 12].

Деструкция, цитотоксические препараты и фотодинамическая терапия, используемые в рамках стандартного лечения диспластических процессов в шейке матки, противопоказаны во время беременности [4, 12].

В настоящее время широкое применение при вирусных инфекциях нашли препараты интерферона, которые, как факторы защиты и средства поддержания иммунитета, обладают широким спектром профилактического и лечебного действия, в том числе и в отношении вирусов [10]. Известно, что у женщин во II и III триместрах беременности можно использовать препараты интерферона для интравагинального применения, которые благодаря низкой адсорбционной способности влагалища оказывают преимущественно местное воздействие и не представляют риска для плода.

Нами было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности применения препарата интерферона у беременных с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ.

Благодаря своему фармакокинетическому профилю использование препаратов интерферона в суппозиториях не требует специальных мер предосторожности, и они наиболее безопасны во время беременности [2, 11, 12].

Материал и методы исследования

В исследование были отобраны 30 беременных с эктопией, ассоциированной с ВПЧ, что подтверждено данными цитологического исследования с оценкой по Папаниколау, полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и кольпоскопией, во II триместре беременности (15–19 недель).

Критерии отбора пациенток включали: наличие патологии шейки матки, существовавшей ранее до беременности и не леченной до настоящей беременности; данные цитологического исследования, ПЦР-диагностики и кольпоскопии. В исследовании приняли участие беременные начиная со II триместра (с 15 недель до 19 недель) беременности, способные выполнять требования протокола и предоставившие письменное информированное согласие.

Критериями исключения являлись: I триместр беременности; тяжелые нарушения функции сердца, легких, печени и почек в стадии декомпенсации; гиперчувствительность к интерферону или другим компонентам препарата, которая устанавливалась по данным анамнеза или в момент первого введения препарата; прием противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в течение 3 предшествующих месяцев; наличие более тяжелой патологии шейки матки; подтвержденная ВИЧ-инфекция; наличие психоневрологических заболеваний; несоблюдение протокола исследования.

При анализе клинико-демографических данных статистически значимых различий по основным характеристикам между участниками исследования выявлено не было. Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 19 до 32 лет и составил в среднем $25,16 \pm 4,43$ года.

Для проведения ПЦР-диагностики использовали сертифицированные тест-системы. Взятие соскоба клеток с поверхности шейки матки и экзоцервикса для проведения исследования проводили в одно и то же время суток (утром) с помощью щеток-эндобрашей в одноразовую пробирку типа «Эппендорф» с транспортной средой.

Цитологическое исследование шейки матки с оценкой по Папаниколау выполняли всем женщинам ($n = 30$) трижды: в начале исследования, через 10 дней и через 28 дней от начала исследования.

Материал был представлен соскобом клеток с экзоцервикса и эндоцервикса, который наносили на предметное стекло и фиксировали в 96% растворе этилового спирта в течение 5 минут.

Кольпоскопию осуществляли при помощи кольпоскопа Sensitec-2000 (Голландия) с применением методов расширенной кольпоскопии, цветофильтров и увеличением до 36 раз.

Всем пациенткам назначали интерферон альфа-2b 250 000 МЕ и таурин 0,005 г (Генферон® Лайт) по схеме: 1 суппозиторий интравагинально 2 раза в день на ночь в течение 10 дней, затем перерыв 7 дней и далее по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней.

Клинический мониторинг беременных осуществляли через 10 дней от начала лечения (ближайшее наблюдение) и через 28 дней (28 ± 1 день) от начала исследования (отдаленное наблюдение). Все лабораторные исследования проводили перед началом лечения, через 10 дней от начала лечения и через 4 недели от начала исследования.

Таким образом, результаты первого исследования служили базовым значением, результаты второго исследования характеризовали клиническую эффективность применявшегося препарата, а третьего — восстановление микробиоценоза гениталий.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в программах Excel для Windows XP, SPSS и Statistica. Для оценки достоверности различий до и после лечения применяли t-критерий Стьюдента.

Критериями эффективности применения препарата являлись:

- 1) регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки по данным цитологического исследования с оценкой по Папаниколау и кольпоскопии;
- 2) достижение отрицательного результата ПЦР-диагностики на ВПЧ.

*№1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*



генферон®

➤ **Интерферон альфа-2b**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие

➤ **Таурин**
антиоксидантное,
противовоспалительное,
репаративное действие

➤ **Бензокаин**
устранение боли,
зуда, чувства жжения

Реклама



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.: (495) 992 82 99

www.genferon.ru

Биокаг
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Результаты исследования и обсуждение

Кольпоскопическая картина поражений шейки матки характеризовалась наличием эктопии и признаков воспаления. При скрининге эктопии с признаками воспаления была выявлена у 30 (100%) обследуемых беременных.

Через 10 дней применения препарата интерферона в суппозиториях (Генферон® Лайт) у 9 (30%) пациенток наблюдалось уменьшение границ эктопированной зоны за счет исчезновения признаков воспаления, а через 28 дней от начала лечения у 27 (90%) беременных отмечена минимальная зона эктопии с выраженным йоднегативным участком и нормальной зоной трансформации.

Кольпоскопическая картина носила характер низкой атипии или нормы, т. е. процесс был локализован внутри цервикального канала.

При цитологическом исследовании, проведенном перед началом лечения, выявлялись койлоциты у 26 больных (86,7%), дискариоциты — у 9 (30%), дистрофически измененные клетки — у 9 (30%), нейтрофильные лейкоциты — у 12 (40%), лимфоциты — у 7 (23,3%), плазматические клетки — у 7 (23,3%), базальные/парабазальные клетки — у 5 (16,7%), двух- и многоядерные клетки у 8 (26,7%), цитоллиз — у 4 (13,3%) беременных.

Основным цитологическим признаком ВПЧ считается наличие клеток с койлоцитозом [9], которые до лечения были обнаружены у 26 из 30 женщин. Клетки с дискариозом обнаружены у 9 из 30 женщин, многоядерные клетки — у 8 из 30.

В зависимости от места взятия материала мазка и наличия эктопии с зоной трансформации, при исследовании обнаруживали неизмененные клетки многослойного плоского эпителия, метапластические клетки, базальные/парабазальные клетки и клетки цилиндрического эпителия, клетки, свидетельствующие о хроническом воспалении.

Результаты цитологического исследования через 10 дней от момента начала лечения показали регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у 13 (43,3%) и через 28 дней у 19 (63,3%) беременных.

Полученные результаты представлены в виде 4 групп согласно классификации по Папаниколау.

Результаты ПЦР-диагностики, свидетельствующие о наличии ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го типов, в начале исследования были положительными у всех 30 беременных.

Через 10 дней от начала лечения препаратом Генферон® Лайт у 7 (23,3%) пациенток, а через 28 дней у 27 (90%) беременных было отмечено отсутствие ВПЧ-инфекции по данным ПЦР-диагностики.

По результатам исследования мазков у всех пациенток, получавших препарат Генферон® Лайт, отмечались признаки стабилизации влагалищной микрофлоры.

Ни одна пациентка не была исключена из исследования из-за непереносимости или побочных эффектов лечения препаратом Генферон® Лайт. Таким образом, вагинальное применение препарата Генферон® Лайт в дозе 250 000 МЕ по указанной выше схеме следует считать безопасным.

Эффективность лечения по двум основным критериям (регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки и отсутствие ВПЧ-инфекции при ПЦР-диагностике) к моменту завершения наблюдения зарегистрирована у большинства включенных в исследование пациенток.

Обсуждение

В результате проведенного нами исследования выявлено, что интравагинальное использование суппозитория, содержащего интерферон (Генферон® Лайт), во время беременности кратковременными курсами позволяет добиться уменьшения клинических и лабораторных проявлений ВПЧ-инфекции (при ПЦР-диагностике на ВПЧ в 90% случаев, в 63,3% случаев по данным цитологического исследования с оценкой по Папаниколау) и в 90% случаях улучшить картину при кольпоскопическом исследовании.

Особое значение имеет потенциал экзогенного интерферона, снижающий интенсивность размножения вируса и избавляющий пациентку от ненужного деструктивного лечения и лишних тревог.

Выводы

1. Препарат Генферон® Лайт безопасен и хорошо переносится беременными в дозировке 250 000 МЕ (по интерферону) при кратковременном лечении по схеме: по 1 суппозиторию интравагинально 2 раза в день в течение 10 дней, затем перерыв 7 дней и далее по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней.
2. Данный режим дозирования характеризуется отсутствием побочных эффектов и высокой эффективностью препарата в отношении ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го типов.
3. Интравагинальное использование суппозитория Генферон® Лайт кратковременными курсами позволяет добиться элиминации ВПЧ (в 90% случаев по данным ПЦР, в 63,3% случаев по данным цитологического исследования с оценкой по Папаниколау) и в 90% случаях улучшить картину при кольпоскопическом исследовании. ■

Литература

1. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6: 70–75.
2. Бочарова И.И., Малиновская В.В., Аксенов А.Н. и др. Влияние виферонотерапии у матерей в комплексе лечения урогенитальных инфекций во время беременности на показатели иммунитета и состояние здоровья их новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; 9: 5: 20–25.
3. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Состояние микроценоза влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6: 5: 89–95.
4. Дмитриев Г.А. Смешанные бактериальные и вирусные инфекции урогенитального тракта // Вестник дерматологии и венерологии. 1990; 6: 29–33.
5. Каунов Л.А., Сотникова Л.Г., Строганов В.А. и др. Клинико-морфологические параллели при доброкачественных заболеваниях шейки матки // Проблемы репродукции. 2000; 5: 18–20.
6. Кисина В.И., Михалко О.Е., Мерзабекова М.А. и др. Роль бактерий и вирусов в патогенезе фоновых и диспластических процессов слизистой оболочки шейки матки и влагалища // Вестник дерматологии и венерологии. 2001; 2: 40–44.
7. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В. и др. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // Вопросы онкологии. 2002; 48: 1: 43–46.
8. Краснополянский В.И., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В. и др. Патологические изменения шейки матки при беременности // Акушерство и гинекология. 2006; 4: 35–40.
9. Краснополянский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и др. Возможности использования цитологического метода исследования шейки матки у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; 9: 3: 83–86.
10. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Иммунные и микробиологические аспекты заболеваний шейки матки // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1994; 1: 38–42.
11. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Пинегин Б.В. и др. Иммуноterapia папилломавирусной инфекции шейки матки // Акушерство и гинекология. 1998; 3: 101–103.
12. Назарова Е.Л., Йовдий А.В. Лечение больных латентной формой папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 7: 5: 47–51.
13. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Роль папилломавирусной инфекции в генезе рака шейки матки // Российский онкологический журнал. 2005; 1: 45–51.

Местные иммуномодуляторы в терапии сочетанных воспалительных заболеваний гениталий и нижних мочевых путей, осложненных синдромом хронической тазовой боли у женщин

А. И. Неймарк*, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Шелковникова*,**, кандидат медицинских наук

Т. С. Таранина*, кандидат медицинских наук

В. В. Шарапов**

М. В. Раздорская**, кандидат медицинских наук

***АГМУ, **ОАО «РЖД» НУЗ Окружная клиническая больница, Барнаул**

Ключевые слова: Полиоксидоний®, иммуномодулятор комплексного действия, антиоксидантные действия, хронический эндометрит, хронический цистит, синдром тазовой боли.

В настоящее время в гинекологии и урологии инфекции продолжают оставаться значительной проблемой практически в той же мере, как это было и в прошлом. Создание новых и более мощных антибиотиков влечет за собой появление новых штаммов резистентных к ним возбудителей [1]. Современная анатомо-этиологическая классификация инфекций у женщин основана на морфологической однотипности поражений тех или иных органов женской половой сферы и таксономической принадлежности возбудителей. Большое значение в настоящее время имеют инфекции, передаваемые половым путем, или сексуально-трансмиссивные заболевания. Зачастую инфекции одновременно поражают мочевые и половые пути у молодых женщин. Классическая урологическая или гинекологическая санация только нижних мочевых путей или гениталий приводит к длительной персистенции инфекционного агента в органах малого таза, постоянному реинфицированию мочеполювых органов, что в дальнейшем приводит к формированию синдрома хронической тазовой боли, нарушению репродуктивной функции и другим осложнениям при затяжном течении воспалительных заболеваний органов малого таза [2]. Частое применение антибактери-

альных препаратов не приводит к снижению частоты воспалительных процессов и значительно снижает иммунитет часто болеющих пациентов. В последние годы возникли представления о роли иммунной системы в патогенезе частых воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и необходимой иммуномодулирующей терапии этих заболеваний [3, 4]. Поражение уротелия и эндометрия при частых воспалительных процессах связано со снижением в основном местного — мукозального иммунитета. На современном фармацевтическом рынке представлено несколько препаратов иммуномодулирующего действия для местного применения. Полиоксидоний® — высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия — не имеет аналогов в мире, применяется в практической медицине не первое десятилетие. На сегодняшний день Полиоксидоний® — это иммуномодулятор комплексного действия: препарат не только восстанавливает иммунный статус человека, но и связывает и выводит токсины, а также обладает антиоксидантным действием. Отличительной особенностью Полиоксидония® служит способность препарата воздействовать на иммунную систему в зависимости от ее состояния у конкретного пациента, т. е. повышение исходно сниженных или понижение исходно повышенных показателей, что делает возможным назначение препарата без предварительного иммунологического исследования [5].

Поэтому цель нашего исследования: оценить эффективность применения комплексного одномоментного лечения воспалительных заболеваний мочеполювых органов, осложненных синдромом хронической тазовой боли с включением препарата Полиоксидоний®.

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 100 женщин репродуктивного возраста (25–35 лет), страдающих хроническим эндометритом и хроническим циститом, осложненными синдромом тазовой боли. Длительность заболевания у каждой пациентки превышала 5 лет, в течение этого времени — частые приемы различных антибактериальных препаратов, неоднократные курсы амбулаторного и стационарного лечения у урологов и гинекологов. Больные предъявляли жалобы на практически постоянные боли внизу живота, независимо от менструального цикла и физической нагрузки, периодические обильные выделения из влагалища, длительные мажущие менструации, учащенное мочеиспускание и дискомфорт над лоном при мочеиспускании, преимущественно в дневное время. Заболевание развилось вскоре после начала половой жизни и различных внутриматочных вмешательств. Тазовые боли совместно с диспареунией приводили к нарушению половой жизни, а вся симптоматика в совокупности к тяжелой эмоционально-стрессовой реакции. Обследование и лечение большинства

Таблица 1

Динамика жалоб до и после проведенного лечения у пациенток основной и контрольной группы

	Основная группа, n = 50, включение Полиоксидония		Группа контроля, n = 50, без применения иммунотерапии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли внизу живота	49 (98%)	0 (0%)	50 (100%)	8 (16%)
Обильные бели	35 (70%)	0 (0%)	34 (68%)	1 (2%)
Длительные мажущие менструации	46 (92%)	0 (0%)	48 (96%)	1 (2%)
Учащенное мочеиспускание	49 (98%)	0 (0%)	49 (98%)	1 (2%)
Болезненное мочеиспускание	35 (70%)	0 (0%)	35 (70%)	0 (0%)
Диспареуния	37 (74%)	0 (0%)	50 (100%)	1 (2%)



Рис. 1. Цистоскопическая картина хронического цистита, осложненного синдромом тазовой боли у больной Р., 34 лет, страдающей хроническим эндометритом



Рис. 2. Гистероскопическая картина хронического эндометрита у больной Р., 34 лет, страдающей хроническим циститом

женщин начинали в стационарных условиях, через 2 недели переходили на амбулаторное лечение и наблюдение.

Для диагностики были использованы следующие методы: оценка симптомов, заполнение дневника мочеиспускания, физикальное исследование, осмотр наружных половых

органов, влагалищное исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, исследование микрофлоры влагалища, цервикального канала и уретры методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выполняли уретроцистоскопию и гистероскопию, с последующим морфологическим исследованием материала. Клинические и лабораторные и ряд других исследований выполнялись в динамике (перед началом исследования, через 4 недели и 3, 6, 12 месяцев после лечения). Методом молекулярной диагностики (ПЦР) определяли: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, грибы рода *Candida*. Всем 100 больным проведена антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры влагалища и бактериальных посевов мочи. А также одновременная местная санация: мочепузырные и внутриматочные инстилляции с димексидом, витаминами B₁₂ и B₆, синтомициновой эмульсией. Влагалищная санация с помощью тампонов с димексидом, хлоргексидином, клотримазолом. Также применялась рассасывающая терапия и физиотерапевтическое лечение (ультразвук, магнит, электрофорез с цинком) на область мочевого пузыря и интравагинально, растительные уросептики. Для оценки эффективности иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием® все пациентки, прошедшие 2-недельный курс стационарного лечения, были разделены на две равнозначные группы. Пациентки основной группы (n = 50) получали суппозитории Полиоксидоний® 12 мг интравагинально по схеме — 1 суппозиторий ежедневно N3, далее через день N12, курс 15 суппозиторияев. Контрольная группа (n = 50) не получала иммунологического лечения. Общий курс терапии составляет 4 недели.

Результаты и их обсуждение

До начала лечения выраженность симптомов, связанных с воспалительным процес-

сом в матке и мочевом пузыре, выраженных в болях внизу живота, выявлялась у 98% пациенток основной и 100% контрольной групп. Количество пациенток с такими симптомами, как обильные бели, длительные мажущие менструации, учащенное, болезненное мочеиспускание, были сопоставимы в обеих группах. Количество пациенток с жалобами на диспареунию в основной группе составило 100%, в группе контроля таких пациенток было несколько меньше — 74%.

Пациентки были обследованы через 4 недели после начала лечения в ЛПУ, результаты лечения представлены в табл. 1. Ведущий симптом — боль внизу живота — после проведенного лечения с включением иммуномодулятора Полиоксидоний® не наблюдался ни у одной пациентки, при этом у 16% пациенток контрольной группы, которые не получали иммунологического лечения, через 4 недели после старта терапии данный симптом сохранялся.

Мы решили не останавливаться на подробном описании стандартных клинических результатов мазков на флору, крови, мочи, т.к. пациентки имели затяжное хроническое течение заболевания, результаты данных исследований у них всегда находились в пределах нормы, учитывая неоднократные курсы антибактериального лечения у гинекологов и урологов. Это связано с тем, что инфекция продолжала существовать и размножаться в подслизистом слое мочевого пузыря и глубоких слоях эндометрия. В материалах уротелия и эндометрия после эндоскопического исследования методом ПЦР у всех 100 женщин диагностирована различная смешанная флора в клинически значимых титрах: *Chlamydia trachomatis* у 8% пациенток, *Mycoplasma genitalium* у 34% пациенток, *Trichomonas vaginalis* у 4% пациенток, *Ureaplasma urealyticum* у 44% пациенток, *Gardnerella vaginalis* у 48%, грибы рода *Candida* у 34% пациенток, условно-патогенная флора у 26 больных. В связи с тем, что у большинства больных (84%) выявлена смешанная инфекция различной этиологии, пациентки были разделены на две группы методом случайных чисел. В результате контрольного обследования через 4 недели после старта терапии выявлено, что у пациенток основной группы удалось добиться практически полной элиминации специфических возбудителей, при этом в группе контроля возбудители выявлялись у 14% пациенток: *Ureaplasma urealyticum* у 6% больных, *Mycoplasma hominis* у 2% больных, *Gardnerella vaginalis* 2%, грибы рода *Candida* у 4% больных (табл. 1).

Таблица 2

Динамика результатов лечения

Результаты проведенного комплексного лечения воспалительного процесса в гениталиях и нижних мочевых путях	Основная группа, n = 50, включение Полиоксидония	Группа контроля, n = 50, без применения иммунотерапии
Элиминация патогенных возбудителей	50 (100%)	42 (84%)
Регрессия УЗИ-признаков эндометрита	48 (96%)	45 (90%)
Регрессия УЗИ-признаков цистита	49 (98%)	42 (84%)
Регрессия морфологических изменений в аспиратах эндометрия	48 (96%)	43 (86%)
Количество рецидивов в течение одного года после лечения	10 (20%)	14 (28%)

По результатам проведенной трансвагинальной эхографии выявлено исчезновение признаков хронического эндометрита у 96% пациенток основной группы и только у 90% пациенток группы контроля. При проведении контрольного УЗИ мочевого пузыря выявлена нормализация толщины стенки мочевого пузыря и уменьшение ее диффузных изменений у 98% пациенток основной группы и только у 84% пациенток группы контроля (табл. 1).

Результаты комбинированного эндоскопического исследования цистоскопии (рис. 1) и гистероскопии (рис. 2) показали, что макроскопические картины слизистых матки и мочевого пузыря были однотипны. Слизистые были неравномерной толщины, с усиленным сосудистым рисунком и множественными кровоизлияниями по всем стенкам матки и мочевого пузыря. Данные гистологического исследования позволили диагностировать различную степень выраженности хронического процесса в этих органах. Морфологическое исследование аспирата эндометрия пациенток после проведенной терапии продемонстрировало резкое уменьшение, вплоть до полного исчезновения, признаков хронического воспаления. После комплексной терапии исчезали воспалительные инфильтраты у 43 (86%) больных группы контроля и 48 (96%) пациенток основной группы, получавших Полиоксидоний®. В отдельных случаях в строме сохранилась рассеянная инфильтрация единичными лимфоцитами и макрофагами (табл. 2). В случае положительного клинического, лабораторного, ультразвукового эффекта от комплексного лечения к контрольным инвазивным вмешательствам не прибегали.

Поскольку мы имели дело с хроническими заболеваниями, усиленное внимание придавали анализу рецидивов заболевания. В течение одного года наблюдения рецидивы воспалительных заболеваний возникли

у 14 больных группы контроля и у 10 пациенток основной группы (табл. 1).

Заключение

Воспалительные заболевания гениталий в ряде случаев сопровождаются воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей. Длительная персистенция инфекционного агента в полости матки и реинфицирование мочевого пузыря и, наоборот, существенное изменение параметров местного иммунитета обуславливает у таких больных хронизацию и длительное течение заболевания в стертой форме, с формированием синдрома хронической тазовой боли. Реакция на проводимую классическую схему терапии воспаления нижних мочевых путей или только гениталий недостаточно эффективна. Поэтому очень важно проводить комбинированное комплексное лечение воспалительного процесса в гениталиях и мочевом пузыре. А последующая местная иммуномодулирующая терапия для повышения мукозального иммунитета препаратом Полиоксидоний® позволяет быстрее купировать синдром тазовой боли, достичь полной элиминации патогенных и условно-патогенных возбудителей и в большей степени снизить частоту рецидивов воспалительных заболеваний органов малого таза у молодых женщин.

Резюме

Проблема рецидивирующих воспалительных заболеваний органов малого таза, осложненных синдромом хронической тазовой боли, у молодых женщин имеет большое значение. Отмечено, что комплексное санлирующее одномоментное лечение гениталий и мочевого пузыря в последующем требует использования современных иммуномодуляторов комплексного действия для повышения эффективности лечения затяжных воспалительных процессов органов малого таза. ■

Литература

1. Гинекология. Под ред. В. Н. Серова. М.: Издательство «Литтерра», 2008. С. 839.
2. Пушкарь Д. Ю. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 25–75.
3. Оценка интерферонов статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: Пособие для врачей. Под ред. О. И. Киселева. СПб, 2002.
4. Мальцева Л. И., Миннулина Ф. Ф. и др. «Возможности интерферонов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза» // Акушерство и гинекология. 2010, № 1, с. 62–64.
5. Караулов В. И. Полиоксидоний в клинической практике. М., 2008.

Рекомендован Президиумом Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

Инновационный препарат комплексного действия:
• ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

Герпесвирусная
инфекция

Болезни, передающиеся
преимущественно половым путём:
хламидиоз, гонорея, трихомонада, сифилис,
кандидоз, уреаплазмоз

Дисплазия
шейки матки

Воспалительные болезни
женских тазовых органов

САЛЬПИНГИТ
и ООФРИТ

Неспецифические
вагиниты и цервициты

Папилломавирусная
инфекция

Воспалительные заболевания
в т.ч. шейки матки,
влагалища, вульвы

Эрозия и эктропион
шейки матки

Применение Полиоксидония способствует:

- более быстрой нормализации общих и местных клинических симптомов;
- купированию болевого синдрома;
- сокращению сроков лечения;
- ранним положительным изменениям при инструментальных методах исследований;
- нормализации СОЭ, лейкоцитоза, лейкоцитарной формулы, иммунологических показателей;
- увеличению длительности ремиссии.



Полиоксидоний®
Включен в перечень ЖНВЛС
(Распоряжение правительства РФ от 29 марта 2007г. №376-р)
*Исключено Норобидоний и Ваксидоний. Лекарственные Средства

НПО ПЕТРОВАКС-САНТ
Лекарственные Средства • Санкт-Петербург

Реклама

Применение комбинации промываний солевым раствором с назальным аспиратором по сравнению с промываниями солевым раствором для профилактики рецидивов вирусного ринита и возникновения сопутствующих осложнений ОРВИ

G. Montanari*

F. Ceschin*

S. Masotti*

F. Bravi***

B. Chinea***

G. Quartarone**

* Ассоциация FIMP административного региона Фриули-Венеция-Джулия, провинция Пордедоне, Италия

** Департамент медицинских дел компании Novartis Consumer Health, Ориджо, Варезе, Италия

*** Компания Ibis Informatica, Милан, Италия

Ключевые слова: заложенность носа, острый риносинусит, острый средний отит, Отривин Бэби.

При большинстве вирусных инфекций верхних дыхательных путей в патологический процесс вовлекается носовая полость и околоносовые пазухи, что ведет к возникновению двух главных осложнений: острому риносинуситу (ОРС) и острому среднему отиту (ОСО). Простуда, или инфекция верхних дыхательных путей (ИВДП), — заболевание, вызываемое различными вирусами, — очень широко распространено. Особенно подвержены ИВДП дети младшего возраста, чаще всего те дети, которые посещают ясли и детский сад. ИВДП у детей младшего возраста часто осложняется средним отитом (СО). Из-за высокой распространенности ИВДП СО стал одним из наиболее частых заболеваний в практике педиатров и врачей неотложной помощи. По классификации СО разделяют на две формы: острый СО (ОСО) — острое заболевание с выраженными клиническими проявлениями — и хронический СО. ИВДП и ОСО тесно взаимосвязаны; от 29% до 50% всех случаев ИВДП приводят к возникновению ОСО, при этом в образцах выделений из носоглотки и среднего уха, полученных у детей с ОСО, было выявлено большое количество разных вирусов [1]. Дети в возрасте от 6 до 11 месяцев являются группой наибольшего риска развития ОСО после ИВДП [2].

Наилучшей профилактикой повторного возникновения ИВДП и их хронизации является правильное лечение острого синусита.

Принимая во внимание все данные, полученные в клинической практике и из медицинской литературы, а также учитывая постановление итальянских органов здравоохранения, согласно которому противопоказано применять назальные деконгестанты у детей младше 12 лет, целью данного наблюдательного исследования ассоциации FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri) административного региона Фриули-Венеция-Джулия (ФВД), Италия, было применение метода

Отривин Бэби® (назальный аспиратор и солевой раствор)¹ в зимнее время года у детей в возрасте от двух месяцев до двух лет, чтобы оценить эффективность данного метода для профилактики повторного возникновения вирусного ринита и любых сопутствующих осложнений, в особенности ОСО и ОРС. Фактически сочетание орошения полости носа солевым раствором и аккуратной аспирации с помощью назального аспиратора Отривин Бэби® приводит к более полному очищению полости носа как в случае ринореи, так и при обтурации носовых ходов слизью.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Это наблюдательное неинтервенционное проспективное сравнительное когортное исследование проводилось в амбулаторных условиях семейными педиатрами из ассоциации FIMP административного региона Фриули-Венеция-Джулия Италии. Оно было одобрено Этическим комитетом местного Департамента здравоохранения провинции Порденоне.

Пациенты и методы

Всего в исследовании проводилось наблюдение за 444 пациентами. В соответствии с рекомендациями проведения наблюдательных исследований, пациентам были назначены стандартные методы лечения, и таким образом в протокол не было включено каких-либо экспериментальных вмешательств, а существующие методы лечения, использованные в протоколе, не были модифицированы. Изучаемыми методами были применение назального аспиратора Отривин Бэби® вместе с промываниями солевым раствором Отривин Бэби® и отдельное применение промываний солевым раствором Отривин Бэби®.

¹ В Италии, Испании и Португалии данный метод называется Narhinel®, в Греции — Otrisalín®, во Франции — Prothinel®, в странах Прибалтики (Литва, Латвия, Эстония) — Rhinomer®, в России и Швеции — Otrivin® Baby (Отривин Бэби®).

Таблица 1

Возраст (в месяцах) пациентов в лечебных группах						
	N	Среднее значение	Стандартное отклонение	Мин.	Макс.	P
Отривин Бэби®	238	8,92	5,33	1,9	24,2	0,0000
Солевой раствор	197	11,39	5,99	1,9	24,6	
Всего	435	10,04	5,76	1,9	24,6	

Независимые данные оценивались с помощью t-критерия Стьюдента.

Таблица 2

Структура исследования									
	Первоначальный прием	Прием на Пн (7-й/10-й день)	Период наблюдения (месяцы)					Последний прием*	
			1	2	3	4	5		
Информированное согласие	X								
Критерии отбора	X								
Демографические данные	X								
История болезни	X								
Физикальное обследование	X	X							X
Сопутствующее лечение	X	X	X	X	X	X	X		X
Масса тела (кг)	X								X
Рост (см)	X								X
Прием лекарственных препаратов	X								
Регистрация нежелательных явлений (НЯ)		X	X	X	X	X	X		X
Клиническая оценка	X	X	X	X	X	X	X		X
Регистрация происшествий/предпосылок к происшествиям		X	X	X	X	X	X		X
Анкета для оценки удовлетворенности лечением									X
Дневник	X	X	X	X	X	X	X		X

*Может совпадать с приемом в пятом месяце периода наблюдения, если только пациент не закончил участие в исследовании преждевременно.

Пациентов включали в исследование после того, как родитель, с которым проживает ребенок, подписывал информированное согласие. Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям:

- критерии включения: симптоматика, свидетельствующая о простуде (вирусном рините); возраст > 2 месяцев и < 2 лет; пол мужской или женский;
- критерии исключения: в исследование не включались пациенты с одной или несколькими нижеперечисленными характеристиками: наличие системной патологии; врожденная обструкция носовых путей (атрезия хоан); другие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (не вирусные); прием на момент отбора системных и/или топических антибиотиков и/или кортикостероидных препаратов.

На протяжении пяти месяцев периода наблюдения в регистрационные карты пациентов (РКП) были внесены все виды терапии, которые исследователи посчитали необходимым назначить, и делались отметки о выполнении необходимых процедур.

Всего эффективность метода оценивалась у 435 пациентов: девять пациентов были исключены по причине наличия серьезных отклонений от протокола (к примеру, дети в возрасте более двух лет). Группы были сформированы следующим образом: 238 пациентов проходили лечение по методу Отривин Бэби® (назальный аспиратор и промывания солевым раствором), а 197 пациентам проводили только промывания солевым раствором.

В момент набора больных и на первом амбулаторном приеме педиатр объяснял родителям, как следует проводить лечебные процедуры согласно обычной практике ассоциации FIMP ФВД: как минимум три раза в день и всегда перед кормлением; при этом такой же распорядок проведения процедур должен был соблюдаться и в группе пациентов, которых лечили только промываниями солевым раствором. Проводить процедуры следовало до полного исчезновения симптоматики и, как минимум, в течение семи дней. В группе пациентов, лечившихся

по методу Отривин Бэби®, применялась следующая схема: проводилась аспирация с использованием одноразовой насадки, затем проводилась инстилляцией солевого раствора Отривин Бэби® и последующее наблюдение со следующей аспирацией.

В наблюдаемой выборке пациентов между группами наблюдалась статистически значимая разница в возрасте детей ($p < 0,01$): в группе комплекса Отривин Бэби® средний возраст составил 8,9 месяца (ниже, чем в другой группе), а в группе пациентов, лечившихся солевым раствором, — 11,4 месяца (табл. 1).

Из-за такой разницы в возрасте рост и масса тела наблюдаемых пациентов также статистически значимо различались.

Параметры оценки

Оценка состояния пациентов проводилась в течение 5 месяцев и включала в себя:

- клиническую оценку, проведенную при начальном (Н) амбулаторном приеме, приеме на первой неделе (Пн) и ежемесячных амбулаторных приемах, обозначенных от М1 до М5. Проводился анализ нескольких клинических параметров (передняя и задняя ринорея, дыхание через рот, шумное носовое дыхание и назальные звуки, прослушиваемые в грудной клетке), которые оценивались педиатрами во время всех амбулаторных приемов от Н до М5. Также оценка проводилась на основе ежедневных наблюдений родителей за характером сна, питанием и дыханием детей, данных о приеме любых препаратов при рецидиве острого ринита (эпизоды простуды), что фиксировалось в дневниках;
- повторное возникновение ОСО и ОРС оценивалось педиатрами во время приемов М1–2–3–4–5 [8, 9];
- безопасность применения определялась по формам отчетности об эпизодах заболевания/предпосылках к эпизодам для медицинского оборудования Министерства здравоохранения Италии, а также по дневникам, в которых родители фиксировали все эпизоды и явления, возникшие на протяжении периода наблюдения;

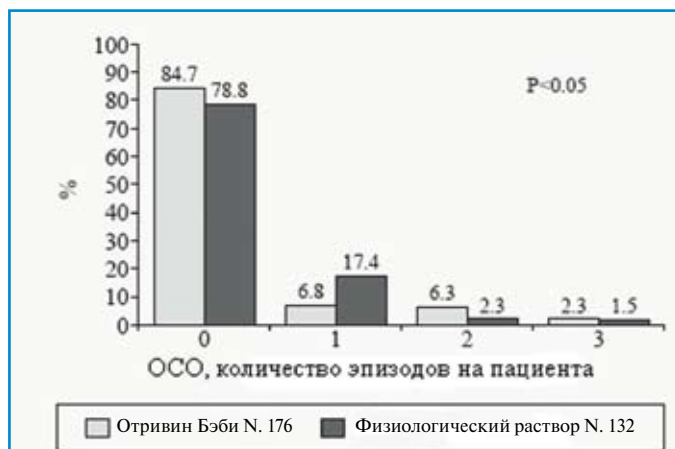


Рис. 1. ОСО, количество эпизодов на пациента (учитываются пациенты, посетившие все намеченные амбулаторные приемы от М1 до М5)

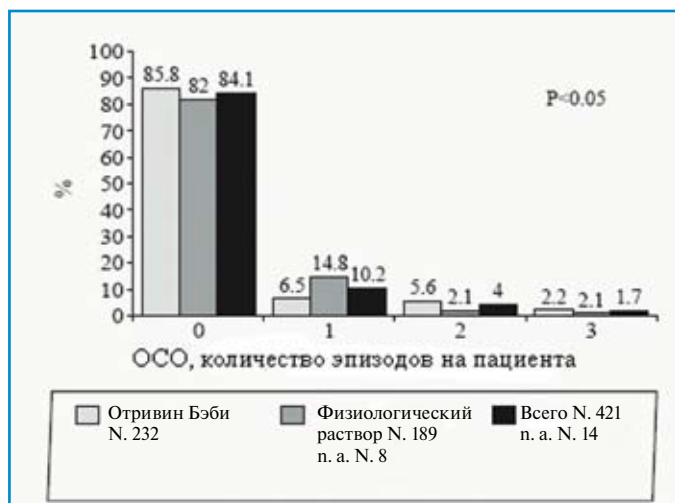


Рис. 2. ОСО, количество эпизодов на пациента (учитываются все пациенты, n = 435)

- удовлетворенность родителей результатами и приверженность лечению оценивались с помощью анкет, содержащих пять пунктов, которые выдавались родителям в конце последнего амбулаторного приема (табл. 2).

Статистический анализ

Статистический анализ дискретных и качественных переменных производился посредством проведения теста χ^2 . Для оценки непрерывных переменных использовались параметрические методы, такие как t-критерий Стьюдента для независимых данных и дисперсионный анализ с множественными сравнениями в исследуемых группах и между группами.

Анализ выживаемости, проведенный по методу продукт-лимит (или «настоящей» оценки Каплана-Мейера), и сравнение между группами, проведенное с помощью метода Log rank и непараметрического теста Уилкоксона, использовались для изучения частоты возникновения и временного распределения такого явления, как «рецидив вирусного ринита» [10–12].

Результаты

Для проведения статистического анализа была использована программа BioMedical Data Processing.

Анализ профиля безопасности

Безопасность применения

Безопасность оценивалась на протяжении пяти месяцев с помощью форм отчетности об эпизодах заболевания/предпосылках к эпизодам для медицинского оборудования Министерства здравоохранения

Италии. Было зарегистрировано два эпизода (по одному в каждой группе) (подробнее см. в следующем разделе).

Регистрация нежелательных явлений

Нежелательные явления фиксировались в специальных разделах РКП и дневников родителей в течение пяти месяцев. В обеих группах регистрировались такие явления, как носовое кровотечение и плач, но чаще они выявлялись в группе комплекса Отривин Бэби® (эти данные не были статистически значимыми). Были зарегистрированы легкие и быстро разрешившиеся побочные эффекты, которые исследователи сочли клинически незначимыми и не связанными напрямую с лечением. Отмечено возникновение двух серьезных нежелательных явлений (одно в группе, получавшей солевой раствор, и другое в группе комплекса Отривин Бэби®). У 14-месячного ребенка развился ларингоспазм, который разрешился сразу после введения в стационаре адреналина. Это явление не было связано с промываниями солевым раствором, причинная взаимосвязь была оценена исследователями как «маловероятная». Второе нежелательное явление возникло в группе комплекса Отривин Бэби®: у пациента мужского пола (в возрасте 0,9 лет) возникли умеренные фебрильные судороги. Причинной взаимосвязи данного явления с проводимым лечением установлено не было.

Анализ эффективности

Эффективность медицинских устройств, таких как назальный аспиратор Отривин Бэби® и капли для проведения промывания солевым раствором Отривин Бэби® (и то, и другое зарегистрированы как медицинские устройства), оценивалась посредством анализа данных из РКП и дневников родителей.

При клинической оценке анализировали каждый эпизод возникновения острого вирусного ринита, каждый рецидив (если такой термин был применим), а также возникновение ОСО и ОРС в обеих группах.

Вирусный ринит (ВР)

Клиническая оценка при начальном амбулаторном приеме и через 10 дней после начала проведения лечения. Проводилась клиническая оценка таких признаков, как передняя ринорея, задняя ринорея, заложенность носа, дыхание через рот, шумное дыхание и шумы в грудной клетке.

Через неделю после начала проведения лечения во время контрольного приема не было выявлено статистически значимых различий между группами. Во время этого приема было показано, что в обеих группах симптоматика значительно уменьшилась (статистически значимо) по сравнению с начальным амбулаторным приемом. Различия между группами не были статистически значимыми.

Частота назначения парацетамола/ацетаминофена, а также местных нестероидных противовоспалительных препаратов и других лекарственных средств в двух группах оказалась очень схожей.

Между двумя группами не было выявлено статистически значимых отличий в отношении назначения антибиотиков (ни при начальном приеме, ни во время контрольного приема через 10 дней после начала лечения). Однако при проведении контрольного приема было отмечено снижение частоты назначения антибиотиков (статистически значимое) в обеих группах. При проведении сравнения данных двух групп степень снижения частоты назначения антибиотиков статистически значимо не различалась.

Ежемесячные амбулаторные приемы (М1-М5). Статистически значимых различий выявлено не было. Как бы то ни было, в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение частоты возникновения ВР при приемах М3–М5 по сравнению с приемом М1.

Анализ выживаемости, проведенный с учетом первого и второго рецидива ВР, первых двух рецидивов, третьего и первых трех рецидивов, не показал статистически значимых отличий между группами.

Острый средний отит

Между двумя группами не было выявлено статистически значимых отличий в ежемесячной частоте возникновения ОСО.

Полученное распределение количества эпизодов на пациента, при учете пациентов, посетивших все приемы от М1 до М5, показало статистически значимое различие между изучаемыми методами лечения

Заложен носик?

У каждого ребенка в первые дни жизни, из-за отека слизистой оболочки носа, может возникнуть заложенность носа. Это явление носит временный характер и связано с адаптацией ребенка к новым условиям.

Специально разработанные препараты для детей помогают справиться с этой проблемой. Препараты для детей содержат специальные компоненты, которые помогают снять воспаление и отек слизистой оболочки носа.

Препараты для детей имеют приятный вкус и запах, что делает их прием для родителей и детей легкой задачей. Препараты для детей имеют специальную форму, которая позволяет легко вводить препарат в нос.



Каждый ребенок имеет свой собственный ритм жизни. Препараты для детей помогают справиться с этой проблемой. Препараты для детей имеют приятный вкус и запах, что делает их прием для родителей и детей легкой задачей. Препараты для детей имеют специальную форму, которая позволяет легко вводить препарат в нос.

За помощью вы можете обратиться к врачу или фармацевту. Препараты для детей имеют специальную форму, которая позволяет легко вводить препарат в нос.

Тел. 8-800-000-0000. Сайт: www.otrivin.ru. Адрес: 125008, Москва, ул. Мясницкая, д. 26, стр. 1. Контактный центр.

**Отривин
Бэби**

Специально разработанный препарат

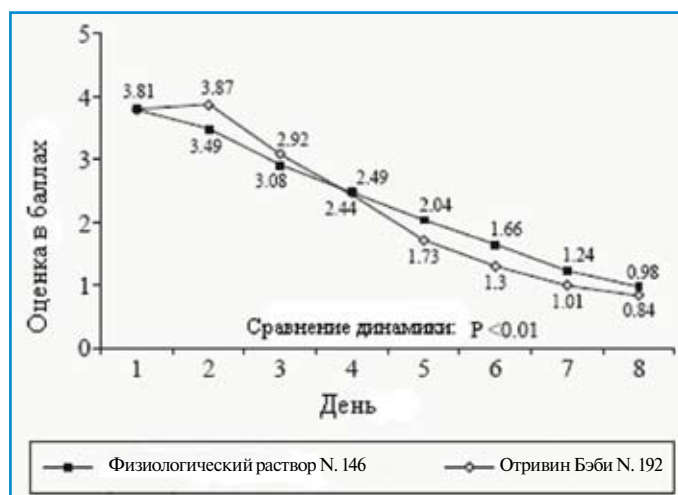


Рис. 3. Общая оценка симптомов в баллах. Общий балл для каждого пациента вычислялся как сумма баллов, характеризующих продолжительный плач, ринорею, кашель и лихорадку

($p < 0,05$ для периода наблюдения; только для распределения; не для параметров эффективности) (рис. 1).

Кроме того, во время приема М5 в группе назального аспиратора Отривин Бэби® (по данным наблюдения в группе) снижение частоты эпизодов заболевания было статистически значимо.

При длительном наблюдении мы выявили значительное снижение частоты возникновения эпизодов ОСО и улучшение контроля этого состояния в группе аспиратора Отривин Бэби®. Частота появления сопутствующих симптомов (отрорея, лихорадка, повышенная чувствительность и болезненность) не различалась статистически значимо между группами. Распределение (рис. 2) количества эпизодов в двух группах при учете всех наблюдаемых пациентов статистически значимо различалось ($p < 0,05$): в группе аспиратора Отривин Бэби® доля пациентов, у которых был зарегистрирован один эпизод возникновения ОСО, составила 6,5% по сравнению с 14,8% пациентов в группе, которую лечили только промываниями солевым раствором; доля пациентов с двумя эпизодами ОСО составила 5,6% в группе аспиратора Отривин Бэби® и 2,1% в группе, лечившейся только промываниями солевым раствором ($p = 0,0108$).

ОРС

Не отмечалось статистически значимых различий в частоте возникновения этого осложнения (при оценке ежемесячного и суммарного количества эпизодов заболевания). Во время приемов М4 и М5 в обеих группах было выявлено статистически значимое снижение количества эпизодов возникновения заболевания.

Частота возникновения сопутствующих симптомов (слизистая ринорея, дневной кашель и отек тканей глазниц) статистически значимо различалась в группах.

Назначение фармакологической терапии с приема М1 до приема М5

Назначения препаратов были одинаковыми в двух группах, за исключением назначения парацетамола/ацетаминофена. Во время контрольного приема М2 зарегистрировано статистически значимое различие в назначении парацетамола/ацетаминофена в двух группах (24,0% в группе аспиратора Отривин Бэби® по сравнению с 15,0% в группе, получающей промывания солевым раствором).

Дневники родителей

Анализ данных дневников родителей (рис. 3) показал, что при остро возникшем ВР симптоматика лучше купировалась в группе пациентов, лечившихся по методу Отривин Бэби®. Это также верно для первого и второго рецидива ВР, в то время как для третьего рецидива различий между группами не выявлено.

Начиная с 5-го дня проведения лечения, в группе аспиратора Отривин Бэби® симптоматика заболевания дыхательной системы значительно снижалась.

В первые два месяца периода наблюдения регистрировались сопоставимые данные.

При остро возникшем ВР качество сна пациентов повышалось более значительно в группе аспиратора Отривин Бэби®.

Анализ удовлетворенности родителей результатами лечения

Анализ удовлетворенности родителей лечением проводился с помощью оценки ответов на анкету, состоящую из пяти пунктов. Степень удовлетворенности лечением 96% родителей детей из группы пациентов, лечившихся по методу Отривин Бэби®, была средней и высокой.

Частота высокой степени удовлетворенности родителей чаще встречалась в группе аспиратора Отривин Бэби® (59,6% по сравнению с 44,4%). Это очень важный результат, особенно если учитывать, что более 50% родителей детей, набранных в исследование, никогда раньше не использовали таких устройств.

Заключение

Согласно результатам нашего исследования, применение комплекса Отривин Бэби® позволяет более эффективно уменьшать симптоматику при остро возникшем ВР, чем применение только промываний солевым раствором. В отношении ОРС оба метода лечения одинаково эффективны для предотвращения эпизодов заболевания. Метод Отривин Бэби® позволяет более эффективно предотвращать возникновение ОСО, снижая частоту эпизодов возникновения заболевания при использовании в холодное время года. ■

Литература

- Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J., Clos A., Patel J.A., Nair S. et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children // Clin Infect Dis. 2008; 46: 815–823.
- Revai K., Dobbs L.A., Nair S., Patel J.A., Grady J.J., Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis. Complicating upper respiratory tract infection: the effect of age // Pediatrics. 2007; 119: e1408–1412.
- Casati M., Picca M., Marinello R., Quartarone G. Safety of use, efficacy and degree of parental satisfaction with nasal aspirator Отривин Бэби in the treatment of nasal congestion in babies // Minerva Pediatr. 2007; 59: 315–326.
- Principi N., Esposito S. New insights into pediatric rhino-sinusitis // Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18 (Suppl. 18): 7–9.
- Tosca M.A., Cosentino C., Palleschini E., Riccio A.M., Milanese M., Canonica G.W. et al. Medical treatment reverses cytokine pattern in allergic and nonallergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children // Pediatr Allergy Immunol. 2003; 14: 238–241.
- Garavito W., Romagnoli M., Sordo L., Gaini R.M., Di Bernardino C., Angrisano A. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study // Pediatr Allergy Immunol. 2003; 14: 140–143.
- Friedman M., Vidyasagar R., Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations // Laryngoscope. 2006; 116: 878–882.
- Kerschner J.E. Otitis Media. In: Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B., Stanton B.F. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 th edition of Pediatrics. April 2008; 33: S1.
- Steel R.G.D., Torrie J.H. New York, NY: Elsevier; 2007.
- The Italian Journal Dickey DA. Principles and procedures of statistics — A biometrical approach. 3 rd edition. London: McGraw-Hill International Book Company; 1997.
- Armitage P., Berry G., Matthews J.N.S. Statistical methods in medical research. 4 th edition. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 2002.
- Siegel S., Castellan N.J. Jr. Statistica non parametrica. 2 a edizione. Milano: McGraw-Hill Libri Italia; 1992.
- Biagini J.M., LeMasters G.K., Ryan P.H., Levin L., Reponen T., Bernstein D.I. et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy // Pediatr Allergy Immunol. 2006; 17: 278–284.
- Goldsmith A., Rosenfeld R. Treatment of pediatric sinusitis // Pediatr Clin North Am. 2003; 50: 413–426.
- Slavin R.G., Spector S.L., Bernstein I. L., Kaliner M.A., Kennedy D.W., Virant F.S. et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology // J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: S13–47.

Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей

Ю. Л. Мизерницкий*, доктор медицинских наук, профессор

И. М. Мельникова**, доктор медицинских наук, доцент

Я. В. Логиневская***

Б. Ц. Батожаргалова****, кандидат медицинских наук

Л. А. Козлова*****

* **НИИ педиатрии и детской хирургии**, ** **Городская поликлиника №208, Москва**

** **ЯрГМА**, *** **Клиническая больница №8, Ярославль**

*** **Детская поликлиника №2, Чита**

Ключевые слова: дети, мукоактивная отхаркивающая терапия, Коделак Бронхо с чабрецом, пассивное курение.

Поиск эффективных методов лечения острых и хронических бронхолегочных заболеваний остается весьма актуальной задачей педиатрии. Как известно, любое раздражающее, инфекционное либо аллергическое воспаление слизистой оболочки бронхов приводит к изменению продукции и реологических свойств мокроты, замедлению мукоцилиарного клиренса [1–5]. Поэтому одним из важнейших компонентов лечения бронхолегочных заболеваний является мукоактивная терапия. Она тем более значима, чем меньше возраст детей, т.к. соответствующие анатомо-физиологические особенности оказывают существенное влияние на течение заболевания (отсутствие кашлевого рефлекса у детей первых дней и недель жизни, склонность к экссудации и отеку слизистой оболочки бронхов, выраженная гиперпродукция и повышение вязкости слизи, узость дыхательных путей и проч.) [5]. Нарушение дренажной функции бронхиального дерева, скопление вязкого бронхиального секрета могут привести не только к вентилиационным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей, что способствует колонизации патогенной микрофлорой с высоким риском развития затяжного воспалительного процесса [6, 7].

В педиатрической практике наряду с традиционными (рефлекторного действия) отхаркивающими средствами широко применяется целый ряд современных мукоактивных препаратов, включая муколитики, секретолитики, мукорегуляторы. Препараты этих групп наряду с общей муконаправленной активностью обладают своеобразными фармакологическими особенностями в связи с различающимися патогенетическими механизмами своего действия [1].

К отхаркивающим лекарственным средствам рефлекторного действия относятся препараты растительного происхождения (алтей, термопсис, мать-и-мачеха, солодка, багульник, терпингидрат, эфир-

ные масла и др.). Они, как известно, многокомпонентны, содержат алкалоиды или сапонины, возбуждающие рецепторы нервных окончаний в желудке с последующей активацией центров рвоты и кашля в продолговатом мозге, стимулирующих гастропульмональный рефлекс. Ряд отхаркивающих медикаментов одновременно способствует некоторому усилению секреции бронхиальных желез, что увеличивает жидкий слой слизи (золь) и тем самым косвенно повышает активность мерцательного эпителия. Отметим, что у детей раннего возраста эти препараты нужно применять с осторожностью, т.к. избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации (особенно у пациентов с последствиями перинатального поражения ЦНС). Кроме того, пациентам с поллинозом, аллергической настроенностью отхаркивающие растительные препараты могут быть противопоказаны.

Мукоактивные препараты, безусловно, много эффективнее по сравнению с традиционными отхаркивающими средствами, но имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при их назначении.

К муколитическим препаратам относят тиолики, в частности, производные N-ацетилцистеина. Широко известный муколитик — ацетилцистеин (АЦЦ) эффективно уменьшает вязкость и эластичность бронхиальной слизи, обладает более выраженной, чем у остальных муколитиков, способностью разжижать гнойную мокроту, лизировать фибрин и кровяные сгустки [2, 4, 8]. Показаниями для применения этого средства являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудно отделяемой мокротой (чаще это обострение хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких). Доказано, что N-ацетилцистеин обладает выраженным антиоксидантным действием [2]. В то же время у ряда больных на фоне приема АЦЦ развивается избыточное разжижение мокроты, что требует тщательного контроля в динамике лечения этим препаратом [2, 9]. Не следует назначать АЦЦ пациентам с бронхообструктивным синдромом,

с бронхиальной астмой, т. к. данный препарат может провоцировать усиление бронхоспазма.

К эффективным мукоактивным средствам относятся производные карбоцистеина, обладающие мукорегуляторными свойствами [10–12]. Мукорегуляторный эффект обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток, причем независимо от их исходного состояния. Карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу — фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, тем самым нормализуя количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета. Он обладает муколитическим эффектом, т. к. разрывает дисульфидные мостики гликопротеинов, воздействуя на гелевую фазу мокроты. В то же время карбоцистеин плохо растворим в воде, обладает высокой кислотностью и плохими органолептическими свойствами, что существенно ограничивает его применение. В значительной мере избавлена от этих свойств водорастворимая лизиновая соль карбоцистеина (ЛКЦ), обладающая также эффектом «последствия», что позволяет рекомендовать этот препарат при хронических заболеваниях легких, требующих длительной мукоактивной терапии [10, 12]. Углубленный анализ данных клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [4, 12].

Среди секретолитиков особое место занимает амброксол, активный метаболит бромгексина, являющегося, в свою очередь, производным природного алкалоида вазицина. Амброксол обладает весьма комплексным действием, в основе которого лежит стимуляция выработки секрета бронхиальными железами; усиление секреции гликопротеинов; нормализация функции измененных серозных и мукозных желез слизистой оболочки бронхов; повышение синтеза и секреции сурфактанта и торможение его распада; разжижение трахеобронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот; активация реснитчатого эпителия; снижение бронхиальной гиперреактивности; местно-анальгезирующее действие [13–14]. Имеются экспериментальные данные, что амброксол регулирует уровень защитных факторов в дыхательных путях, стимулируя высвобождение ингибитора секреторной лейкопротеазы в раннюю фазу, а также выработку иммуноглобулина А в позднюю фазу при инфицировании вирусом гриппа А [15]. Выявлено, что данный препарат ингибирует секрецию иммуноглобулина Е тучными клетками и базофилами [16]. Ферментная антиоксидантная активность амброксола доказана в многочисленных экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* на животных моделях [17]. Безусловно, клинически амброксол значительно более эффективен, чем бромгексин, и может назначаться детям, начиная с периода новорожденности [1, 16].

Перспективное направление в педиатрии представляет использование комбинации в одной лекарственной форме сразу нескольких средств, воздействующих на различные патогенетические механизмы воспаления и кашля. Их сочетание в одном препарате может более эффективно улучшать мукоцилиарный клиренс, одновременно избавляя от различных патологических симптомов и повышая приверженность терапии, что особенно актуально в амбулаторной педиатрической практике [18, 19].

Одним из таких комплексных мукоактивных препаратов сегодня является комбинированный муколитик Коделак Бронхо с чабрецом, имеющий в своем составе амброксол, натрия глицирризинат, экстракт травы тимьяна ползучего (чабрец). Амброксол оказывает секретомоторное, секретолитическое действие. О лекарственном применении солодки (лакричный корень) говорилось еще в древнем памятнике китайской медицины «Трактат о травах», написанном за 3000 лет до н. э. Натрия глицирризинат (производное солодки) обладает противовоспалительным и противовирусным действием; оказывает цитопротекторное действие благодаря антиоксидантной

и мембраностабилизирующей активности; усиливает действие эндогенных глюкокортикостероидов, оказывая противовоспалительное и противоаллергическое действие. Имеется мнение, что глицирризин может быть дополнительным потенциальным препаратом для лечения гриппа А (H5N1), при котором развивается гиперцитокинемия [20]. Было доказано, что глицирризин имеет подобный глюкокортикостероидам противовоспалительный эффект в культивируемых эпителиальных клетках дыхательных путей, что является научным обоснованием его применения при лечении воспалительных респираторных заболеваний. В ходе экспериментальных исследований было выявлено подавление глицирризином гиперпродукции бронхиальной слизи, что, по мнению ряда авторов, обусловлено торможением транскрипции гена MUC5 AC [21]; стимулирует активацию лимфоцитов [22]; ингибирует генерацию активных форм кислорода нейтрофилами [23]; нормализует баланс в системе перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты и повышает уровень гамма-интерферона, снижает уровень интерлейкина-4 в крови и слизистой оболочке носа при аллергическом рините [24].

Экстракт травы чабреца содержит смесь эфирных масел, обладающих отхаркивающим и противовоспалительным действием. Кроме того, он обладает слабыми бронхолитическими (воздействие на бета2-рецепторы), секретомоторными и репаративными свойствами, улучшает мукоцилиарный клиренс [25]. Доказано, что тимоловое эфирное масло, а также сам тимол обладают антибактериальными, противогрибковыми и потенциальными антиоксидантными свойствами [26]. В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что эфирное масло тимьяна способствовало ингибированию роста большинства инфекционных агентов дыхательных путей: *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* [27].

Эликсир Коделак Бронхо с чабрецом применяется у детей с 2-летнего возраста. Многокомпонентный состав обеспечивает препарату одновременно секретолитическое, противовоспалительное, противоаллергическое и спазмолитическое действие.

Цель исследования: на основе клинических и иммунологических критериев оценить эффективность комбинированного отхаркивающего средства Коделак Бронхо с чабрецом у детей с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями нижних дыхательных путей.

Материалы и методы

В поликлинических условиях нами обследовано 74 ребенка в возрасте от 2 до 16 лет с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей (острый трахеит, острый бронхит, пневмония). В возрасте от 2 до 6 лет было 50 детей, от 7 до 16 лет — 24 пациента. Дети были распределены на две клинически сходные группы методом парного отбора («парного дизайна»). При этом для каждого пациента одной группы в другой группе подбирался эквивалентный ему субъект (или похожий на него) по полу, возрасту, нозологии и сопутствующей патологии (по принципу «копи-пара»).

Дети 1-й (основной) группы (36 человек) получали общепринятое лечение, включающее диетотерапию, лечебно-охранительный режим, по показаниям этиотропную терапию (противовирусные, антибактериальные препараты), в качестве отхаркивающего средства им был назначен комбинированный препарат Коделак Бронхо с чабрецом в возрастной дозировке, также по показаниям проводилась физиотерапия (ингаляции с беродуалом, физиологическим раствором), массаж и т. д.

Дети 2-й группы (сравнения) (38 человек) наряду с общепринятым лечением, вышеописанной физиотерапией и массажем получали отхаркивающую терапию с включением амброксола (Лазолван) в возрастной дозировке.

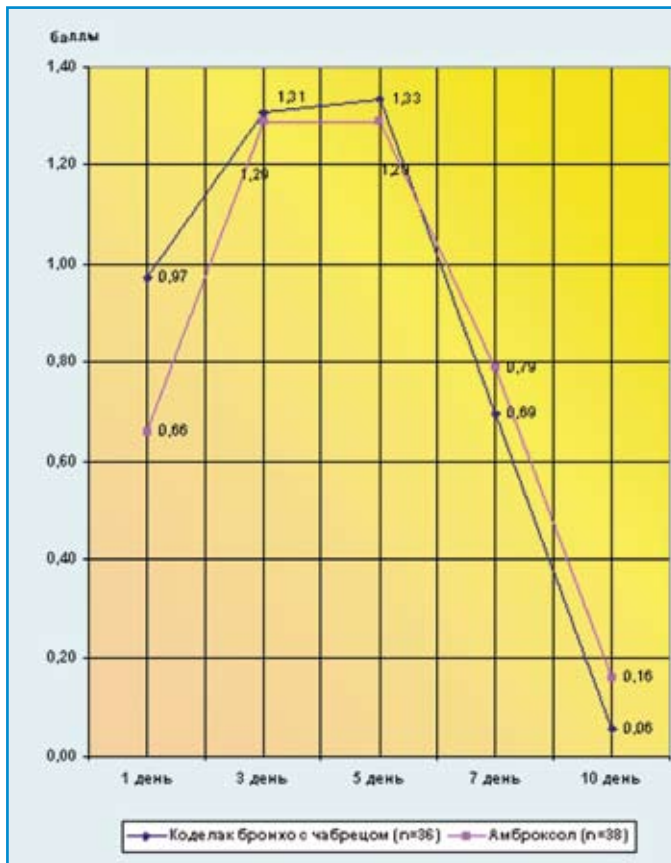


Рис. 1. Динамика влажного кашля в зависимости от вида мукоактивной терапии

Назначение данной мукоактивной терапии проводилось на 3–5 день от начала заболевания. Длительность курса мукоактивной терапии составила 7–10 дней.

Методы исследования

Всем детям были проведены общеклинические обследования (сбор анамнеза, осмотр и др.). Динамический контроль выраженности клинических симптомов осуществлялся по специально разработанной шкале, которая включала: оценку (в баллах от 0 до 3) выраженности температуры, кашля, мокроты, разных хрипов, затруднения носового дыхания. Учет клинической симптоматики проводился в течение первых 10 дней наблюдения, на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й и 10-й день от начала мукоактивной терапии.

Исследование местного иммунитета — определение уровня секреторного IgA (sIgA) слюны проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) («Вектор-Бест», Россия) дважды: непосредственно перед началом лечения и через 2–3 недели после окончания лечения.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических компьютерных программ Statistica 7.0. Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Определялись средняя арифметическая (M), средняя ошибка (m), достоверность различия по непараметрическим критериям Wald–Wolfowitz, Mann–Whitney U, Вилкоксона, χ^2 .

У 3 детей на фоне терапии Коделаком Бронхо с чабрецом наблюдалась кратковременная аллергическая реакция в виде зуда полости рта, мелкопапулезной кожной сыпи, быстро прошедших после перорального назначения антигистаминных средств и не потребовавших отмены препарата. Жалоб на органолептические свойства препарата не было. 1 ребенок выбыл из исследования в связи с госпитализацией по поводу тяжелой пневмонии.

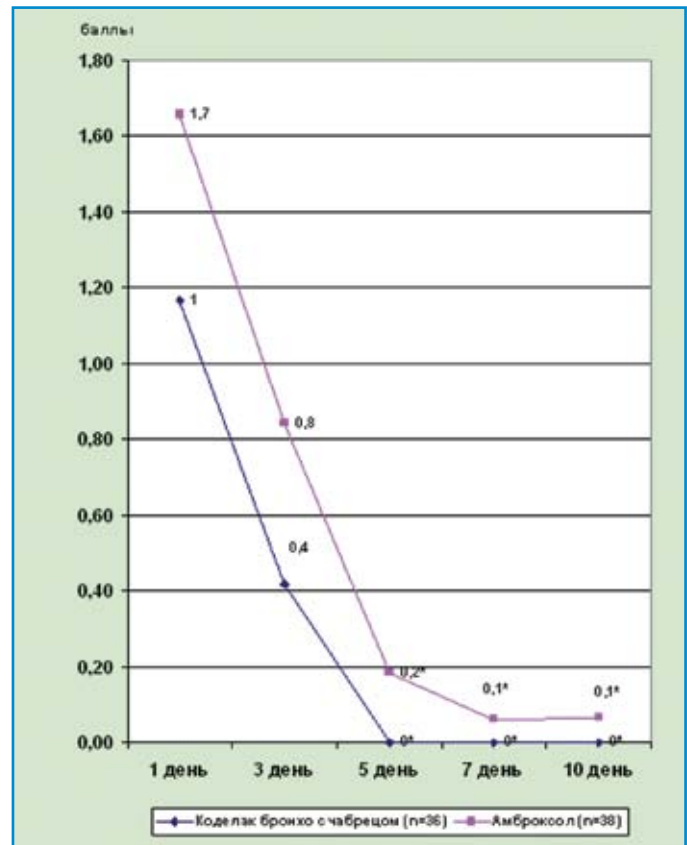


Рис. 2. Динамика интенсивности сухого кашля в зависимости от вида мукоактивной терапии. Достоверность различия показателей между группами, получавшими разные виды лечения, по критерию Wald–Wolfowitz Runs Test: * $p < 0,001$

Результаты исследования

В ходе исследования было выявлено, что оба сравниваемых препарата обладают сходным терапевтическим эффектом на симптомы влажного кашля, степень продуцирования мокроты, длительность и интенсивность влажных хрипов в легких, длительность сухих хрипов в легких ($p > 0,05$) (рис. 1). Однако на фоне комбинированной мукоактивной терапии длительность и интенсивность сухого кашля снижалась более значительно, т.е. быстрее осуществлялся переход сухого кашля в продуктивный влажный кашель ($p < 0,05$) (рис. 2). Так, на 5-й день терапии амброксолом (А) у 6 детей (у 15,7%) еще отмечался сухой кашель, в отличие от основной группы, в которой данный симптом отсутствовал к этому времени у всех детей. Выявлено также, что на 10-й день лечения с включением Коделака Бронхо с чабрецом симптомы влажного кашля и степень продуцирования мокроты были минимальными, чем достоверно отличались от группы сравнения ($p < 0,001$). Следует отметить, что снижение интенсивности сухих хрипов на фоне применения Коделака Бронхо с чабрецом было более значимым, чем при терапии А (соответственно на 3-й день лечения: $0,03 \pm 0,03$ и $0,29 \pm 0,09$ балла; на 5-й день лечения: $0,0 \pm 0,0$ и $0,05 \pm 0,04$ балла; $p < 0,001$). У детей, получавших Коделак Бронхо с чабрецом, наблюдалось более быстрое купирование синдрома интоксикации в виде нормализации температуры тела, начиная с 3-го дня лечения ($p < 0,05$), что по мнению авторов связано с синергизмом в отношении противовоспалительных свойств входящих в состав Коделака Бронхо с чабрецом компонентов. После лечения КМ отмечена более выраженная положительная динамика показателей местного иммунитета в виде повышения уровня sIgA слюны ($p = 0,01$) (рис. 3).

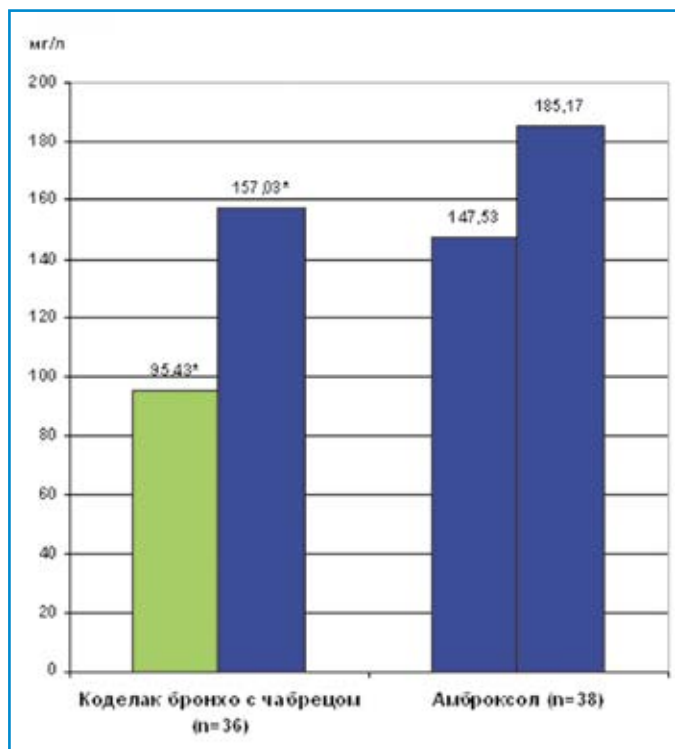


Рис. 3. Динамика уровня секреторного иммуноглобулина А слюны в зависимости от вида мукоактивной терапии. Достоверность различия показателей по критерию Вилкоксона: * $p < 0,05$

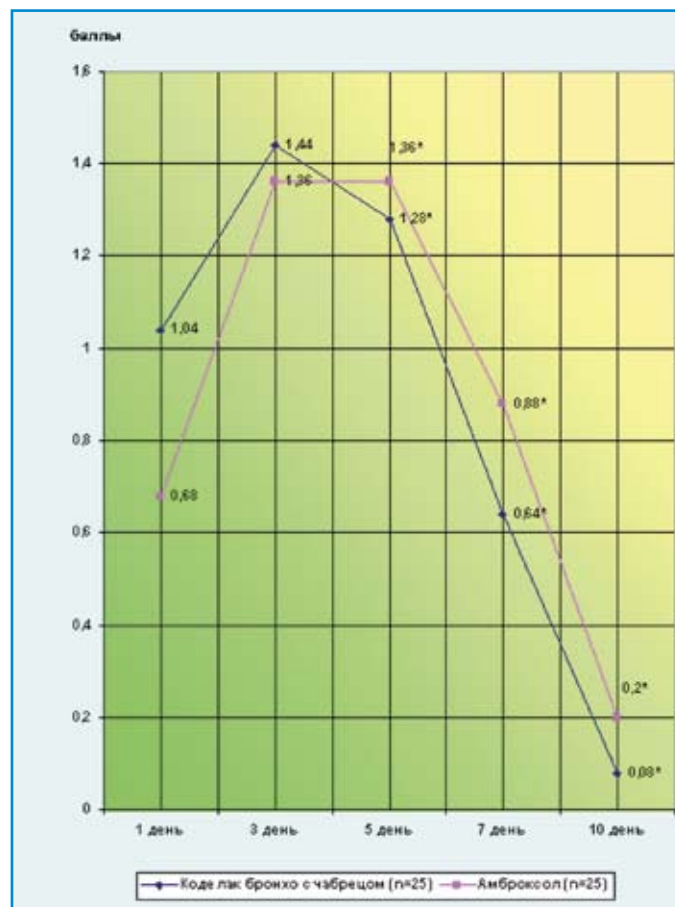


Рис. 4. Динамика интенсивности влажного кашля у детей от 2 до 6 лет в зависимости от вида терапии. Достоверность различия показателей между группами детей, получавших разные виды лечения, по критерию Wald-Wolfowitz Runs Test: * $p < 0,05$

При сравнительном анализе эффективности мукоактивных препаратов в зависимости от возраста выявлено, что максимальная клиническая эффективность, как при лечении КМ, так и А, была характерна для детей более старшего возраста (7–16 лет). В младшей возрастной группе Коделак Бронхо с чабрецом оказался более эффективным по сравнению с А, что подтверждалось более быстрым уменьшением сухого и влажного кашля (рис. 4), интенсивности продуцирования мокроты ($p < 0,05$). При исследовании в динамике состояния местной иммунологической защиты у большинства детей (у 45 из 67) всех возрастных групп отмечалось увеличение уровня IgA слюны, более выраженное у пациентов 7–16 лет, получавших КМ ($p < 0,05$) (рис. 5).

При назначении мукоактивных препаратов важен динамический контроль за их эффективностью и учет разнообразных влияющих на нее факторов, в частности, воздействия табачного дыма. Табакокурение, особенно активное, является серьезным негативным фактором, отягощающим течение острых и хронических бронхолегочных заболеваний в детском возрасте [28]. Наши данные также свидетельствуют о том, что табачный дым усиливает продукцию мокроты, снижает уровень местной иммунологической защиты,

что следует учитывать при подборе мукоактивной терапии [12]. При лечении Коделак Бронхо с чабрецом нами выявлено более выраженное повышение IgA слюны у детей, неподверженных пассивному курению ($p = 0,02$), в то же время уровень прироста данного показателя в обеих терапевтических группах достоверно не отличался (табл.). Кроме того, отмечено, что в обеих группах пациентов, подверженных пассивному курению, прирост IgA слюны был минимальным ($p > 0,05$), но более существенным на фоне терапии комплексным муколитиком ($p > 0,05$).

Выводы

1. Коделак Бронхо с чабрецом высокоэффективен в качестве комбинированного мукоактивного средства у детей, способствует более быстрому переходу непродуктивного сухого кашля в продуктивный

Динамика секреторного иммуноглобулина А на фоне лечения муколитиками в зависимости от воздействия табачного дыма

Показатели местного иммунитета	Коделак Бронхо с чабрецом		Амброксол	
	Дети, неэкспонированные к табачному дыму, n = 14	Пассивные курильщики, n = 21	Дети, неэкспонированные к табачному дыму, n = 22	Пассивные курильщики, n = 13
Уровень IgA слюны до лечения, мг/л	59,00 ± 11,10*	119,71 ± 37,95	163,52 ± 40,47	120,46 ± 23,35
Уровень IgA слюны после лечения, мг/л	162,00 ± 57,62*, $p = 0,02$	153,71 ± 25,72	207,20 ± 38,27	141,09 ± 33,18
Уровень прироста IgA слюны, мг/л	102,29 ± 59,18	34,00 ± 40,05	37,77 ± 49,22	9,45 ± 38,84

Примечание. Достоверность различия показателей в строках для каждого показателя: * $p < 0,05$ (по критерию Вилкоксона).

Влажный кашель?



Препараты для лечения кашля
с затрудненным отхождением мокроты
у взрослых и детей с 2-х летнего возраста.

Влажный кашель – это кашель
с мокротой, возникающий из-за
воспалительного процесса в легких.

Благодаря уникальной комбинации амброксола
и глицирризиновой кислоты в составе,
препараты «Коделак® Бронхо» (таблетки)
и «Коделак® Бронхо с чабрецом» (эликсир)
оказывают тройное действие: отхаркивающее,
муколитическое и противовоспалительное.

«Коделак® Бронхо» снижает
интенсивность влажного кашля
уже на 3 день приема*, очищает
bronхи и уменьшает воспаление.

*«Сравнительное изучение эффективности
и безопасности применения препаратов «Коделак
Бронхо» в составе комплексной терапии пациентов
с обострением хронического бронхита».

РГМУ, д.м.н., профессор А.С. Белевский

БРОНХО
эликсир
таблетки



phs Фармстандарт

www.pharmstd.ru

ОАО «Фармстандарт», тел.: (495) 970-00-30
Производитель: ОАО «Фармстандарт «Лексредства»

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ВНИМАТЕЛЬНО
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ОБРАТИТЕСЬ К ВРАЧУ.**

влажный, быстрому купированию сухих хрипов, особенно у пациентов дошкольного возраста.

2. На фоне лечения этим препаратом эффективно повышается местная иммунологическая защита у детей школьного возраста, быстрее происходит купирование синдрома интоксикации.
3. Пассивное табакокурение является серьезным негативным фактором в лечении детей с острой инфекцией нижних дыхательных путей, что проявляется снижением резервных возможностей иммунологической защиты, в отличие от неэкспонированных детей, однако на фоне комбинированной мукоактивной терапии отмечается существенный прирост секреторного иммуноглобулина А.

Полученные данные могут быть обусловлены наличием как синергизма компонентов, входящих в состав Коделак Бронхо с чабрецом, так и их дополнительными фармакологическими свойствами: чабрец (противовоспалительное, антибактериальное, спазмолитическое действие), натрия глицирризинат (противовоспалительные, противовирусные свойства), наряду с этим у всех составляющих препарата имеется антиоксидантная активность.

В заключение подчеркнем, что в целом назначение мукоактивной терапии должно опираться на знание фармакологических свойств препарата, быть дифференцированным и определяться: индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и течением бронхолегочной патологии; возрастом ребенка; сочетанием поражения верхних и нижних дыхательных путей; характером и выраженностью кашля; качеством и количеством отделяемой мокроты; наличием неблагоприятных факторов внешней среды (пассивное табакокурение); необходимостью комплаенса с пациентом. В связи с этим современная мукоактивная терапия все чаще становится комплексной, воздействующей на различные патогенетические механизмы кашля, и все большей популярностью пользуются комбинированные средства, в частности Коделак Бронхо с чабрецом. ■

Литература

1. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей / Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии (под общ. ред. А.Д.Царегородцева, В.А.Таболкина). Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии (под ред. С.Ю.Каганова). М.: Медпрактика-М, 2002. С. 123–140.
2. Геппе Н.А., Снегочкая М.Н., Никитенко А.А. Ацетилцистеин в лечении кашля у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007. № 2. С. 35–40.
3. Каширская Н.Ю., Толстова В.Д., Капранов Н.И. Муковисцидоз — национальная приоритетная программа в Российской Федерации — 2008 // Педиатрия. 2008. 87 (4). С. 6–14.
4. Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. 2009, Jan 21; (1): CD003124.
5. Косенко И.М. О рациональном выборе фармакотерапии при заболеваниях, сопровождающихся кашлем // Consilium Medicum. Педиатрия. 2010. № 3. С. 33–40.
6. Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г., Лукина О.Ф. Новые возможности муколитической терапии при хронических и рецидивирующих заболеваниях легких у детей // Consilium Medicum. Пульмонология. 2006. 8 (1). <http://www.consilium-medicum.com/pylmo/article/9559/>.
7. Зайцева О.В., Барденикова С.И., Зайцева С.В. и др. Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей // Лечащий Врач. 2010. № 2. <http://www.lvrach.ru/2010/02/12158998/>.
8. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких // РМЖ. 2007. 15 (5). С. 357–360.
9. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батожаргалова Б.Ц., Логиневская Я.В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями // Рос. вестник перинат. и педиатрии. 2011. Т. 56. № 2. С. 45–50.
10. Богданова А.В. Эффективность препарата Флуифорт в лечении рецидивирующего и хронического бронхитов у детей / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 5. М., 2005. С. 77–79.
11. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // Expert Opin Pharmacother. 2009; Mar 10 (4). P. 693–703.
12. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова Б.Ц. и др. Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей // Врач. 2009. № 12. С. 78–82.
13. Зыков К.А. Перспективы применения амброксола в пульмонологии // Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. 2009. № 3. <http://www.consilium-medicum.com/handbook/article/18284/>.
14. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol // Eur J Med Res. 2008, Dec 3; 13 (12). P. 557–562.
15. Kido H., Okumura Y., Yamada H. et al. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential // Biol Chem. 2004, Nov; 385 (11). P. 1029–1034.
16. Gibbs B.F. Differential modulation of IgE-dependent activation of human basophils by ambroxol and related secretolytic analogues // Int J Immunopathol Pharmacol. 2009, Oct-Dec; 22 (4). P. 919–927.
17. Клячкина И.Л. Муколитик амброксол в программе лечения заболеваний нижних дыхательных путей // Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. 2010. № 10. <http://www.consilium-medicum.com/handbook/article/20320/>.
18. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. 2008. № 10. С. 80–86.
19. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова Б.Ц., Логиневская Я.В. Современная мукоактивная терапия у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями // РМЖ. Мать и дитя. Педиатрия. 2011. Т. 19. № 3. С. 150–155.
20. Michaelis M., Geiler J., Naczek P. et al. Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages // Med Microbiol Immunol. 2010, Nov; 199 (4). P. 291–297.
21. Nishimoto Y., Hisatsune A., Katsuki H. et al. Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5 AC mRNA expression in vivo and in vitro // J Pharmacol Sci. 2010, 113, 76–83.
22. Cheel J., Onofre G., Vokurkova D. et al. Licorice infusion: Chemical profile and effects on the activation and the cell cycle progression of human lymphocytes // Pharmacogn Mag. 2010, Jan; 6 (21). P. 26–33.
23. Akamatsu H., Komura J., Asada Y., Niwa Y. Mechanism of anti-inflammatory action of glycyrrhizin: effect on neutrophil functions including reactive oxygen species generation // Planta Med. 1991, Apr; 57 (2). P. 119–121.
24. Li X. L., Zhou A. G., Zhang L., Chen W.J. Antioxidant status and immune activity of glycyrrhizin in allergic rhinitis mice // Int J Mol Sci. 2011, Jan 26; 12 (2). P. 905–916.
25. Wienkotter N., Begrow F., Kinzinger U. et al. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance // Planta Med. 2007, Jun; 73 (7). P. 629–635.
26. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M. et al. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems // Pharmacology. 2006; 76 (2). P. 61–68.
27. Fabio A., Cermelli C., Fabio G. et al. Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganisms responsible for respiratory infections // Phytother Res. 2007, Apr; 21 (4). P. 374–377.
28. Dove M. S., Dockery D. W., Connolly G. N. Smoke-free air laws and asthma prevalence, symptoms, and severity among nonsmoking youth // Pediatrics. 2011, Jan; 127 (1). P. 102–109.

ГелоМиртол®
форте



при бронхите и синусите



- Восстанавливает мукоцилиарный клиренс
- Борется с возбудителями инфекции
- Оказывает противовоспалительное действие



**ГелоМиртол® форте –
ингаляция изнутри**

info@pohl-boskamp.ru

Регистрационное удостоверение:
П №013662/01

POHL BOSKAMP
Германия



ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

*- в двух действиях,
без антракта!*



- Уникальное двойное действие**
- противовирусное и иммуномодулирующее
- подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов
 - восстанавливает иммунитет

TEVA

live
your
life

За дополнительной информацией обращайтесь:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119042, Москва, ул. Щабова, д. 10, корп. 1 | Тел: +7 495 644 2234 | Факс: +7 495 644 2235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ТМБА РУС» | ООО «Иммунофарм» | ТМБХ | ПЛНХ | Имунофарм